OXYDE DE CARBONE

Direction de l'hygiène du milieu
Direction générale de la Protection de la Santé

Publication autorisée par le Ministre de la
Santé nationale et du Bien-être social

83-EHD-85

DES EXEMPLAIRES DE CE RAPPORT PEUVENT ÊTRE OBTENUS DE LA

Direction des affaires publiques
Ministère de la Santé nationale
et du Bien-être social
5e étage
Immeuble Brooke Claxton
Ottawa K1A 0K9

Also available in English under the title
"Carbon Monoxide"

OXYDE DE CARBONE

La préparation de ce document est l'oeuvre du docteur R.J. Shephard, directeur de l'École d'éducation physique et sanitaire, et professeur de physiologie appliquée à l'Université de Toronto, en vertu d'un contrat accordé par le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

L'autorité compétente en matière scientifique était mademoiselle M.E. Meek de la Direction de l'hygiène du milieu du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social qui a fourni aide et conseils dans la préparation de ce rapport.

Les conclusions et les recommandations du présent rapport représentent l'opinion du contractant et ne reflètent pas nécessairement les vues du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
RÉSUMÉ	ix
APERÇU ET RECOMMANDATIONS	xi
Règlements en vigueur	xi
Effet sanitaire critique pour l'ensemble de la population	xii
Groupes sensibles de la population	xvi
Niveau d'exposition critique pour les populations sensibles	xx
(a) Populations physiquement actives	xx
(b) Habitants des hautes altitudes	xx
(c) Formation endogène de HbCO	xxi
(d) Affections hypoxiques	xxi
(e) Cardiopathie artérioscléreuse	xxii
Modèles d'absorption du CO	xxii
Choix d'une marge de sécurité	xxiii
Objectifs afférents à la qualité de l'air: présentation des données et établissement de la moyenne en fonction du temps d'exposition	xxiv
1. INTRODUCTION - REMARQUE SUR LES UNITÉS	1
2. HISTORIQUE	2
3. MÉTHODES ANALYTIQUES	4
3.1 Mesure dans l'air ambiant	4
3.1.1 Analyses	4
3.1.2 Réseau d'échantillonnage	7
3.2 Mesure dans les tissus biologiques	8
3.2.1 Méthodes utilisant du sang	8
3.2.2 Méthodes n'utilisant pas de sang	11
4. SOURCES	13
4.1 Sources naturelles	13
4.2 Sources anthropogéniques	14
4.2.1 Émanation des véhicules automobiles	14
4.2.2 Fumée de tabac	16
5. EXPOSITION	19
5.1 Taux sanguins de carboxyhémoglobine dans l'ensemble de la population	19
5.2 Taux sanguins de carboxyhémoglobine chez les fumeurs	20
5.3 Taux sanguins de carboxyhémoglobine chez les populations exposées professionnellement	22

Page

6. ABSORPTION, MÉTABOLISME, DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION 25

6.1 Réactions cellulaires de l'oxyde de carbone 25

6.1.1 Hémoglobine 25
6.1.2 Myoglobine 27
6.1.3 Cytochromes 28

6.2 Production endogène de carboxyhémoglobine 29
6.3 Absorption et distribution 30
6.4 Élimination 31
6.5 Modèles 32

7. EFFETS SUR LA SANTÉ - CONCEPTION DES ÉTUDES 38

7.1 Exposition dans une cabine 38
7.2 Exposition par réinhalation rapide 38
7.3 Études épidémiologiques 38
7.4 Modèles animaux 39

8. EFFETS CARDIO-RESPIRATOIRES 40

8.1 Fréquence cardiaque et débit ventilatoire au repos 40
8.2 Fréquence cardiaque et débit ventilatoire au cours d'un exercice inframaximal 41
8.3 Performance maximale 42

9. EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL 44

9.1 Généralités 44
9.2 Expérimentation animale 46
9.3 Organes de la vue 47

9.3.1 Acuité visuelle 47
9.3.2 Discrimination d'intensité 48
9.3.3 Discrimination temporelle 48
9.3.4 Adaptation à l'obscurité 49
9.3.5 Réponse visuelle provoquée 49

9.4 Organes de l'ouïe 49

9.4.1 Discrimination de durée auditive 50
9.4.2 Fusion de papillotement auditif 51

9.5 Efficacité cérébrale 51

9.5.1 Vigilance 52
9.5.2 Estimation du temps 53
9.5.3 Apprentissage et mémoire 54
9.5.4 Performance mentale et cognitive 54
9.5.5 Temps de réaction de choix 55

Page

9.6 Performance psychomotrice 55

9.6.1 Vitesse de mouvement 55
9.6.2 Précision du mouvement 56

9.7 Conduite automobile 57

10. ADAPTATION À L'EXPOSITION À L'OXYDE DE CARBONE 59

10.1 Court terme 59
10.2 Acclimatation à long terme 59

11. INTERACTIONS 61

11.1 Haute altitude 61
11.2 Autres polluants atmosphériques 61
11.3 Drogues 62

12. GROUPES À RISQUES ÉLEVÉS 63

12.1 Foetus, nouveau-nés et femmes enceintes 63
12.2 Affections hypoxiques 64
12.3 Transfusions sanguines 65

13. TOXICITÉ AIGUË ET CHRONIQUE 66

13.1 Toxicité aiguë 66
13.2 Toxicité chronique 67

14. ÉVALUATION 69

14.1 Cardiopathie ischémique 69

14.1.1 Expérimentation animale 69
14.1.2 Études épidémiologiques 70
14.1.3 Effets sur les coeurs malades 72

14.2 Accidents de la circulation 75

15. OBJECTIFS ET CRITÈRES DE QUALITÉ DE L'AIR 77

REMERCIEMENTS 84

RÉFÉRENCES 85

RÉSUMÉ

Les données disponibles sur les effets sanitaires associés à l'exposition à l'oxyde de carbone (aussi appelé monoxyde de carbone) ont été examinées en mars 1980 en vue de recommandations sur les Objectifs afférents à la qualité de l'air ambiant pour l'oxyde de carbone (CO) qui ont été prescrits en vertu du paragraphe 4(2) de la Loi sur la lutte contre la pollution atmosphérique. Voici respectivement la concentration souhaitable maximale et la concentration acceptable maximale que précisent les Objectifs afférents à la qualité de l'air ambiant pour l'oxyde de carbone: 6 et 13 mg/m^3 comme concentrations moyennes sur une période de 8 heures (0,5 et 1,3 Pa), et 15 et 35 mg/m^3 comme concentrations moyennes sur une période d'une heure (1,3 et 3,0 Pa).

L'effet sanitaire critique de l'exposition à l'oxyde de carbone que l'on observe dans l'ensemble de la population est une détérioration de la vigilance. Dans des conditions de fatigue, de sentiment d'ennui et d'attention limitée, on observe des effets à un taux sanguin de carboxyhémoglobine (HbCO) de 3 à 4%. Il semblerait y avoir une relation entre la détérioration de certaines capacités de conduite automobile et la diminution de la vigilance, mais il n'a pas été démontré de façon convaincante que la fréquence des accidents de circulation augmente à ce niveau d'intoxication.

On peut prévoir une sensibilité inhabituelle au CO chez les groupes suivants: les personnes exposées à l'hypoxie (cliniquement ou en raison d'un séjour en altitude), les sujets ayant un volume ventilatoire par minute accru ou une production endogène accrue d'oxyde de carbone. Très peu d'études portant sur l'expostition au CO ont été faites sur des patients atteints d'une maladie cérébro-vasculaire. Les individus les plus vulnérables à l'exposition à l'oxyde de carbone semblent être les patients souffrant d'une maladie vasculaire coronarienne ou périphérique. Pour ces deux catégories, il y a accélération du temps nécessaire pour induire un angor d'effort à un taux sanguin de HbCO de 2,5 à 3,0%. Il peut même y avoir augmentation du taux de mortalité d'origine cardiaque à un taux sanguin de HbCO supérieur à 3,5%.

Il y a interaction entre les hautes altitudes et l'intoxication oxycarbonée. À des altitudes modérées, une ascension de 300 mètres peut équivaloir à une augmentation de 1% du taux sanguin de HbCO. Ainsi, les personnes vivant au-dessus de 1000 mètres sont particulièrement vulnérables à de petites doses de CO; des recommandations particulières sur la qualité de l'air sont donc nécessaires pour ce segment de la population.

Il a été conclu que le modèle de Coburn et al., (1965) donne la meilleure indication de la relation entre l'exposition au CO ambiant et les taux sanguins HbCO et qu'il devrait y avoir une marge de sécurité de 2 à 1 entre les réponses décelables au CO et la limite admissible maximale de l'exposition au CO. De plus, il est recommandé d'exprimer les données de surveillance sous forme de concentration moyenne pour des périodes de 1, 8 et 24 heures, et de signaler à la fois la concentration médiane et le nombre d'observations dépassant la limite permise, les critères de qualité de l'air étant fondés sur la "deuxième valeur plus élevée". Seules les pressions partielles admissibles maximales devraient être précisées pour les endroits au niveau de la mer, les valeurs appropriées étant 1,5 Pa pour une heure, 0,9 Pa pour 8 heures et 0,8 Pa pour 24 heures.

APERÇU ET RECOMMANDATIONS

Règlements en vigueur

Le Canada s'intéresse aux polluants atmosphériques depuis 1930, année où les premières normes et les premiers critères sur la qualité de l'air ambiant ont été proposés suite à des recherches sur les effets sanitaires de divers polluants industriels (Katz et Drowley, 1966). En vertu des dispositions de la Loi sur la lutte contre la pollution atmosphérique, le gouvernement fédéral recommande des critères de qualité de l'air pour la protection de la santé et du bien-être de la population (Lucas, 1972), mais sauf quelques exceptions bien précises, ce sont les provinces et les municipalités qui assument la responsabilité de la réglementation (Katz et Drowley, 1966). En Ontario, par exemple, l'Air Pollution Control Act de 1958 donne au ministre provincial de l'Environnement le pouvoir (i) d'enquêter sur les problèmes de pollution atmosphérique, (ii) de recommander des méthodes de surveillance et (iii) d'aider les municipalités à rédiger les arrêtés municipaux en matière de lutte contre la pollution atmosphérique (Ontario Gazette, 1974). Alors que les municipalités réglementent les émanations de la plupart des types de matériel de combustion et des incinérateurs, les émanations industrielles relèvent directement des pouvoirs provinciaux.

Bien que ce partage des pouvoirs soit peut être une conséquence inévitable de la constitution canadienne qui prévaut actuellement, il a en pratique plusieurs conséquences indésirables:

(i) les normes de qualité de l'air recommandées par le gouvernement fédéral ne sont pas nécessairement acceptées par toutes les provinces. Il peut donc y avoir possibilité de confusion en ce qui concerne les exigences de la loi, et les industries qui déversent de grandes quantités de polluants peuvent profiter des différences entre les provinces;

(ii) la pollution ne respecte pas les frontières politiques, de sorte qu'une province ou une municipalité peut se retrouver devant la difficile tâche d'essayer de contrôler une contamination dont la source relève de la compétence d'un autre pouvoir juridique; et enfin

(iii) la discussion porte surtout inévitablement sur des problèmes régionaux, les conséquences globales d'une contamination atmosphérique sans cesse croissante peuvent donc ainsi être laissées de côté.

Les recommandations fédérales actuelles (Ouellet, 1978) précisent trois niveaux de contrôle, le niveau souhaitable maximal, le niveau acceptable maximal et le niveau tolérable maximal (Environnement Canada, 1973). Le niveau souhaitable maximal équivaut au niveau I de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (OMS, 1964), soit le niveau où on peut déceler une pollution,

mais où il n'y a pas de modifications physiologiques ou autres effets nocifs pour la santé des humains. Le niveau acceptable maximal est le niveau de pollution où une compensation totale est possible (Hatch, 1962). Le niveau tolérable maximal représente la limite de compensation physiologique (Hatch, 1962). Les effets délétères comprennent une détérioration de la visibilité, des dommages à la végétation et une diminution de la fonction sensorielle (Goldsmith, 1962), ainsi qu'un malaise suffisant pour pouvoir amener un individu à changer l'endroit de sa résidence.

En appliquant ces principes à l'oxyde de carbone, le gouvernement fédéral recommande pour le CO les concentrations moyennes suivantes pondérées en fonction du temps:

Période pour le calcul de la moyenne	Maximum souhaitable		Maximum acceptable		Maximum tolérable	
	ppm	mg/m^3	ppm	mg/m^3	ppm	mg/m^3
1 heure	13	15	30	35	-	-
8 heures	5	6	13	15	17	20

En Ontario, les niveaux requis correspondent à l'objectif maximal acceptable (30 ppm pour une heure, 13 ppm pour 8 heures et 8 ppm pour 24 heures). Aux États-Unis, les limites ont une base statistique différente (la deuxième mesure la plus élevée de l'année), avec un maximum de 35 ppm pour une heure et de 9 ppm pour 8 heures. Le Tableau 1 résume les exigences des autres pouvoirs politiques.

Effet sanitaire critique pour l'ensemble de la population

Le facteur critique qui devrait servir de base pour limiter l'exposition au CO de l'ensemble de la population semble être une détérioration de la fonction du système nerveux central. Cette détérioration résulte d'une réduction de l'approvisionnement en oxygène au niveau du cerveau plutôt que d'un empoisonnement local des systèmes enzymatiques intracellulaires. Il y a aussi une diminution mesurable de la performance d'un exercise à plus ou moins le même niveau d'exposition au CO.

Le détection d'un seuil pour ce qui est des effets sur le système nerveux central est gênée par les limites de méthodes actuelles qui présentent une grande variabilité quant aux cotes et aux courbes d'apprentissage prolongées. De plus, le cerveau possède d'importantes capacités de réserve auxquelles il peut faire appel dans des situations d'urgence (comme dans le cas d'une diminution de l'approvisionnement local en oxygène). S'il est stimulé (inquiet au sujet de l'expérience, très occupé à effectuer le test ou encouragé par des amis), le sujet utilise alors ses capacités de réserve; par contre, s'il souffre d'ennui et de privation sensorielle (dans le cas d'exposition au CO dans une petite cabine), il n'utilise pas ses capacités de réserve et on observe alors une augmentation de la sensibilité au CO.

Dans des conditions de repos, une certaine compensation à l'intoxication oxycarbonée est possible grâce à une augmentation du débit sanguin cérébral. On peut donc prévoir qu'il y aura peu de modifications dans la performance psychomotrice tant que la capacité d'ajustement cérébro-vasculaire de l'organisme n'est pas dépassée. En pratique, l'exposition au CO peut provoquer des effets transitoires (voir Beard et Grandstaff, 1972; Fodor et Winneke, 1972), soulevant la possibilité qu'il faille une certaine dose de CO ou un certain temps d'exposition pour induire les mécanismes de compensation.

Le premier effet décelable du CO sur le système nerveux central semble être une détérioration de la vigilance (incapacité de déceler une différence dans l'intensité lumineuse, l'intensité sonore ou la longueur d'un signal) accompagnée de difficultés parallèles dans l'estimation du temps (Tableau 1). Cette conclusion concorde avec les études très exhaustives effectuées en temps de guerre et portant sur l'hypoxie induite par l'altitude. Le taux sanguin précis de HbCO auquel on peut déceler un effet reste incertain; divers rapports indiquent des taux de saturation allant de 1,8 à 7,6%. Dans bon nombre d'études, les auteurs ont décrit un seuil élevé, ce qui s'explique par l'incapacité de déceler des réponses à des doses plus faibles de CO ou par l'utilisation d'un échantillon insuffisant de sujets par rapport à la variabilité de la méthodologie des tests. Par contre, les résutats de Beard et de ses collègues sont considérés en général comme étant anormaux, puisque dans leurs expériences, l'état d'éveil des sujets était réduit artificiellement, les sujets étant confinés dans une petite cabine audiométrique pendant une longue période d'exposition au CO. De plus, Beard et ses associés n'ont pas mesuré les taux sanguins de HbCO, mais se sont plutôt contentés de les estimer à partir des pressions alvéolaires ou du CO inhalé. L'importance de l'état d'éveil est évidente dans les tests de vigilance. Néanmoins, une tâche monotone effectuée dans une cabine audiométrique présente certains points communs avec les exigences de la conduite solitaire sur une autoroute, situation où une exposition importante au CO est particulièrement probable. On peut sans doute considérer la détérioration de la fonction du système nerveux central comme un phénomène compris dans les limites de la compensation physiologique (c'est-à-dire concentration acceptable maximale). Dans au moins deux des expériences citées (Tableau 1), le trouble a en effet été corrigé avec l'augmentation de la dose de CO (bien que le mécanisme de compensation reste à déterminer, qu'il s'agisse de l'utilisation des réserves cérébrales, de l'augmentation de l'état d'éveil ou de l'augmentation du débit sanguin cérébral). Nous pouvons donc conclure que la probabilité de déceler une diminution de la vigilance dépend grandement des conditions du test, mais que les jeunes adultes en bonne santé montrent habituellement une réponse à un taux sanguin de HbCO de 3 à 4%.

Tableau 1 - Résumé des auteurs signalant des modifications dans la vigilance et autres fonctions du système nerveux central ainsi que les valeurs de HbCO correspondantes

Fonction	Taux sanguin de HbCO (%)	Auteur(s)	Remarques
Tâche de vigilance	1,8	Beard et Grandstaff (1972)	?Amplifié par l'isolement sensoriel. Effet renversé à une dose plus forte
Erreurs dans l'estimation du temps	1,8	"	"
Tâche de vigilance	2,3-3,1	Fodor et Winneke (1972)	Disparition de l'effet si l'expérience se poursuit
Tâche de vigilance (tons les plus faibles)	? 3,0	Groll-Knapp et al., (1972)	Taux de HbCO non mesuré
Discrimination de durée auditive	2,5-4,0	Beard et Wertheim (1967)	?Isolement sensoriel, taux de HbCO non mesuré
Discrimination d'intensité visuelle	3,0	Beard et Grandstaff (1970a)	?Isolement sensoriel
Tâche de poursuite	3,0	Mikulka et al., (1971)	Les résultats proposés des auteurs ne sont pas statistiquement valables
Temps de réaction de choix	3,5-4,0	Ramsey (1972)	Plusieurs résultats négatifs pour le temps de réaction simple
Acuité visuelle	4,5	McFarland et al., (1974)	
Vigilance (pulsation la plus brillante)	5,0	Horvath et al., (1971)	
Performance mentale, dextérité des doigts	7,2	Bender et al., (1971)	

Bien que les premières modifications mesurées soient de nature physiologique, des conséquences plus graves pour la santé pourraient résulter d'une détérioration des capacités de conduite automobile. Malheureusement, les données disponibles sur ce sujet demeurent équivoques. La manipulation d'un simulateur de conduite en laboratoire diffère beaucoup de la conduite automobile comme telle. Les tests effectués avec des simulateurs ont fait l'objet de graves critiques à plusieurs points de vue et, au mieux, les données disponibles atteignent les limites de signification statistique à la suite d'une exposition à des doses de CO plus fortes que les doses nécessaires pour réduire la vigilance. Ainsi, Wright et al., (1973) ont décrit une détérioration des habitudes

prudentes de conduite ($0,1 > P > 0,05$ par l'épreuve du X^2) avec une augmentation de 3,4% du taux de HbCo (valeur totale de HbCO des non-fumeurs > 5%). Dans des expériences menées pendant la conduite de véhicules, les auteurs ont noté un profil similaire de troubles, mais uniquement après une exposition à des doses assez fortes de CO. Par exemple, Weir et al., (1973) ont signalé une diminution perceptive (taux de HbCO de 7%) et une diminution du nombre de coups d'oeil au rétroviseur (taux de HbCO de 12%). Un facteur réduisant les effets du CO durant la conduite normale est l'utilisation incomplète des réserves cérébrales, d'où possibilité d'une certaine compensation pour la diminution de la fonction cérébrale. On ne décèle habituellement pas cette diminution de la marge des réserves cérébrales, mais elle peut néanmoins être critique lorsqu'il s'agit de répondre à une situation de danger. McFarland, (1973) en a montré un aspect; ses sujets devaient en effet passer plus de temps à regarder la route après une exposition au CO.

Il n'y a pas encore de recherches convaincantes établissant une relation entre l'exposition au CO et la fréquence des accidents de circulation. Bien que Yabroff et al., (1974) aient trouvé qu'une proportion accrue des victimes d'accidents avaient des taux sanguins de HbCO supérieurs à 5%, cette association peut être attribuable à (i) un lien entre le tabagisme et l'alcoolisme, (ii) à des accidents causés par l'action même de fumer, (iii) à des accidents dus à d'autres constituants de la fumée de cigarette et (iv) à des accidents liés à la personnalité des fumeurs de cigarettes. Néanmoins, il y a peu de rapports négatifs et la question demeure importante. Il y a donc lieu de faire une vaste étude en vue d'établir une corrélation entre la teneur de HbCO dans le sang et les accidents routiers, après avoir tenu compte de façon indépendante des habitudes de fumer et de la consommation d'alcool.

On a statistiquement démontré une détérioration de la tolérance à l'effort à des taux sanguins de HbCO de 4% et plus. La diminution de la capacité aérobie est approximativement proportionnelle à la formation de HbCO et augmente de façon linéaire avec la HbCO à des taux de saturation supérieurs à 6%. L'existence d'un seuil pour la diminution de l'apport maximal en oxygène est controversée, mais on peut l'envisager par analogie avec les effets de l'hypoxie induite par l'altitude sur la performance physique. Des expériences sur les athlètes ont démontré peu de diminution dans le transport de l'oxygène ou dans l'effort d'endurance à des altitudes inférieures à 2000 mètres. Par ailleurs, la plupart des études sur l'exposition au CO et la tolérance à l'effort portent sur de petits échantillons de sujets jeunes sinon athlétiques. Il n'a pas encore été démontré de façon convaincante qu'il existe une distance significative entre l'origine des coordonnées et le point où la courbe HbCO/performance coupe l'axe des ordonnées (comme ce serait le cas avec un seuil) et il reste possible que l'on puisse démontrer une détérioration statistiquement significative de la performance à un taux de HbCO inférieur à 4% avec un échantillon

de dimension suffisante. La valeur de 4% actuellement acceptée pour le seuil renforce les critères de qualité de l'air fixés à partir des observations sur la vigilance. Ici encore, la réponse se manifeste par une perturbation physiologique plutôt que pathologique; on peut donc considérer qu'il s'agit d'un niveau acceptable maximal de pollution. La diminution du transport de l'oxygène a des conséquences pratiques pour un athlète d'endurance ou pour un homme effectuant un travail physique intense pendant une longue période, par contre, pour une personne sédentaire ordinaire, il s'agit simplement de la perte d'une réserve inutilisée pour l'exercice.

Groupes sensibles de la population

Les fumeurs de cigarette constituent le groupe présentant les taux sanguins les plus élevés de HbCO. On ne devrait cependant pas les considérer comme un groupe à risque élevé, d'abord parce que le danger fondamental résulte d'une auto-administration (Berlin et Smeets, 1973), ensuite parce que le fumeur est incapable d'absorber davantage de CO à des pressions ambiantes normales et enfin, parce qu'une adaptation semble se produire lors d'une exposition de longue durée à de fortes concentrations de CO.

De même, les travailleurs exposés à de fortes teneurs en CO ont des taux sanguins élevés de HbCO lorsqu'ils quittent le travail et sont incapables d'absorber davantage de CO présent dans l'atmosphère. La contamination ambiante est importante uniquement dans la mesure où elle empêche l'élimination du CO absorbé pendant les heures de travail.

Le foetus est plus sensible au CO que l'adulte et certains des phénomènes observés lorsque la mère fume tout au long de la grossesse, comme une augmentation des taux d'avortement, de la mortalité périnatale et une diminution du développement intellectuel de l'enfant en croissance sont manifestement pathologiques. S'ils étaient imputables à une exposition au CO, nous pourrions conclure que la limite tolérable maximale a été dépassée. Il n'est toutefois pas absolument certain que ces problèmes de grossesse et les suites de couches puissent être attribuables au CO. Ils pourraient résulter d'une exposition à d'autres constituants de la fumée de cigarette ou de la situation socio-économique et des habitudes sanitaires d'une mère qui choisit de fumer. Dans des expériences portant sur l'exposition d'animaux à du CO pur, la dose critique a été beaucoup plus élevée que les doses entraînant des troubles psychomoteurs chez l'adulte en bonne santé (diminution de la fonction placentaire à un taux de HbCO de 7%, mort du foetus à un taux de 15%).

Une portion importante de la population souffre de diverses formes d'affections hypoxiques. Toutefois, ces affections rendent un individu plus sensible au CO uniquement si elles limitent le transport de l'oxygène au niveau des tissus vulnérables à l'intoxication oxycarbonée (cerveau, coeur et muscles squelettiques). À cet égard, les maladies cérébro-vasculaires constituent l'état pathologique le plus évident entraînant une sensibilité au CO. À la connaissance de l'auteur de la présente revue, aucun essai n'a cependant été effectué pour déterminer la sensibilité au CO de cette tranche de population. Par contre, d'innombrables études ont porté sur les interactions entre l'athérosclérose coronarienne et l'exposition au CO. Parmi les séquelles possibles de l'intoxication oxycarbonée, mentionnons un raccourcissement du temps nécessaire pour induire l'angor d'effort, un abaissement du seuil pour la dysrythmie cardiaque et une augmentation de la probabilité de décès d'origine cardiaque. On a observé un raccourcissement du temps nécessaire pour induire l'angor à un taux sanguin de HbCO de 1,8% dans des expériences où les sujets "fumaient passivement" (Aronow, 1978), bien que dans de tels cas, l'effet pouvait être dû à d'autres constituants de la fumée de cigarette ou à une réaction psychologique à la fumée de cigarette (Tableau 2). Le même laboratoire a décrit un raccourcissement du temps nécessaire pour induire l'angor d'effort à un taux sanguin de HbCO de 2,5-3,0% (Aronow et Isbell, 1973); pourtant, fait quelque peu surprenant, ces symptômes n'étaient pas accompagnés de modifications de l'ÉCG, comme un abaissement de segment S-T, et rien n'indique qu'il y ait d'autres effets nuisibles imputables à l'exposition au CO. Une dose à peu près similaire de CO (taux sanguin final de HbCO de 2,8%) a accéléré une claudication intermittente et en a augmenté la durée chez des patients atteints d'une maladie vasculaire périphérique (Aronow et al., 1974). Tous ces rapports provenaient d'un seul laboratoire, mais fort heureusement Anderson et al., (1973) ont pu confirmer cette diminution du temps nécessaire pour induire l'angine après une exposition plus élevée au CO (5 Pa pendant 4 heures, augmentation de 2,9% du taux de HbCO). L'expérimentation animale laisse supposer qu'il faut des expositions beaucoup plus élevées (HbCO de 8-9%) pour induire des dysrythmies ventriculaires et des modifications pathologiques du myocarde. On doit cependant considérer qu'un taux sanguin de HbCO de 2,5 à 3,0% correspond au moins au niveau C d'exposition (seuil d'alarme, subjectivement déplaisant) pour un groupe sensible de malades. Quelle proportion de la population urbaine est comprise dans cette catégorie, voilà une question qui fait encore l'objet de brûlants débats. Bien que 20% ou plus de la population soient atteints à divers degrés d'une cardiophathie ischémique, les personnes ayant un rétrécissement coronaire suffisant pour être incommodées par une exposition au CO ne représentent qu'environ 2% de l'ensemble de la population.

Tableau 2 - Réactions à l'oxyde de carbone chez des patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'une maladie vasculaire périphérique

Techniques	Taux de HbCO(%)	Auteur(s)	Remarques
Fumer passivement - temps nécessaire pour induire l'angor d'effort	1,8-2,3	Aronow (1978)	L'effet peut être dû à d'autres constituants de la cigarette ou à une réaction psychologique au fait de fumer
Inhalation de CO à double insu - temps nécessaire pour induire l'angor d'effort	2,5-3,0	Aronow et Isbell (1973)	Aucune modification de l'ÉCG
Inhalation de CO à double insu - temps nécessaire pour induire l'angor d'effort	Δ 2,9	Anderson et al.,	Pas d'augmentation de l'effet à un HbCO de 4,5%. Pas de diminution de la durée de l'exercice
Inhalation de CO à double insu - début et durée de la claudication intermittente	2,8	Aronow et al.,	

Selon certaines indications, un niveau similaire d'exposition au CO (taux de HbCO de 2 à 3%) augmenterait le risque de décès d'origine cardiaque probablement par augmentation de la fréquence des dysrythmies (Tableau 3). Si des recherches plus poussées corroborent ces conclusions, la limite ultime pour l'exposition urbaine au CO sera ainsi fixée. On peut même atteindre les niveaux D et E (augmentation des cas d'hospitalisation et de décès) avec un taux sanguin de HbCO d'environ 1,4% au niveau de la mer (Cohen et al., 1969) et de 9% à une altitude de 1500 mètres (Kurt et al., 1978). On ne doit malheureusement accepter les données disponibles qu'avec de nombreuses réserves. Il n'est pas garanti que les malades présentant des symptômes cardio-respiratoires ou mourant d'une cardiopathie quelconque n'aient pas été exposés à des concentrations de CO, de beaucoup supérieures aux valeurs enregistrées par un nombre restreint de stations d'échantillonnage urbaines. De plus, bien que les auteurs aient attribué les effets locaux et saisonniers à l'exposition au CO ceux-ci peuvent résulter de certains autres facteurs non mesurés, notamment d'une épidémie saisonnière ou d'une accumulation d'autres contaminants atmosphériques dans les secteurs les plus pollués des villes étudiées. Dans le cas des expériences faites à Los Angeles, il est particulièrement insatisfaisant qu'en grande partie la différence observée dans les taux de létalité cardiaque ait été attribuable à une amélioration dans une région de faible pollution plutôt qu'à une aggravation des taux dans la partie polluée de la ville.

Tableau 3 - Exposition au CO et décès d'origine cardiaque

Pression de CO	Variable	Auteur(s)	Remarques
0,8 Pa (moyenne pour 7 jours) (HbCO de 1,4% environ)	Taux de létalité	Cohen et al., (1969)	Phénomène observé en hiver seulement - mortalité réduite dans des régions de faible pollution surtout
2 Pa (moyenne pour 24 heures) (HbCO de 3,5% environ)	Excès du nombre de décès d'origine cardio-vasculaire	Hexter et Goldsmith (1971)	Les saisons, la température et les oxydants entrent aussi en ligne de compte
<0,4 Pa (moyenne pour 24 heures) par opposition à 0,9 Pa (HbCO de 1,6% environ)	Mort subite, infarctus du myocarde, cardiopathie artérioscléreuse totale	Kuller et al., (1975)	Aucun effet sauf des taux post-mortem de HbCO plus élevés dans les cas de décès par cardiopathie artérioscléreuse (attribuable aux sujets se disant anciens fumeurs)
>0,5 Pa (moyenne pour 24 heures) (HbCO de 0,9% environ) >1,1 Pa (moyenne pour 1 heure) (HbCO de 0,6% environ)	Symptômes cardio-respiratoires dans les salles d'urgences	Kurt et al., (1978)	Population sensibilisée à des altitudes supérieures à 1500 m?

À Baltimore (où les concentrations de CO s'échelonnaient de 0 à 0,4 Pa), le seul résultat positif a été un taux sanguin élevé de HbCO chez les non-fumeurs succombant à une cardiopathie artérioscléreuse (Kuller et al., 1975). On attribue ce phénomène à un enregistrement incorrect des données sur l'usage du tabac puisque l'effet a disparu lorsque l'on a éliminé les anciens fumeurs de l'échantillon.

Le Tableau 4 donne un résumé des autres conditions associées à une sensibilité accrue à l'oxyde de carbone. Les données sur plusieurs des groupes énumérés de population sont très sommaires, sinon inexistantes. Tous ces groupes sont sans nul doute plus prédisposés aux troubles pyschomoteurs induits par le CO que les jeunes adultes sédentaires. Rien ne laisse supposer cependant qu'ils sont aussi sensibles que les malades atteints d'affections vasculaires périphériques et coronariennes quant à l'apparition de problèmes pathologiques durant des épisodes de très forte pollution. Bien qu'il serait utile d'étudier plus à fond ces groupes de population, cette question ne semble pas être prioritaire pour le moment.

Tableau 4 - Groupes ayant une sensibilité accrue au CO

(a)	Conditions hypoxiques - foetus, anémie, affection pulmonaire obstructive chronique, cardiopathie ischémique, affection vasculaire périphérique, affection vasculaire cérébrale, habitants des hautes altitudes, personnes âgées.
(b)	Conditions hypermétaboliques - débit ventilatoire accru attribuable à un travail physique intense, grossesse, hautes altitudes, thyrotoxicose, nouveau-nés, conditions hypoxiques.
(c)	Production endogène accrue - grossesse, nouveau-nés, maladie hémolytique, plongées de saturation, drogues (phénobarbital, diphénylhydantoïne, chlorure de méthylène).

Niveau d'exposition critique pour les populations sensibles

(a) Populations physiquement actives. Il est peu probable que l'activité physique réduise le taux sanguin critique auquel la fonction psychomotrice commence à être perturbée; de fait, dans la mesure où l'activité physique augmente l'état d'éveil, le seuil du taux sanguin de HbCO peut être quelque peu augmenté. Par ailleurs, l'augmentation du volume ventilatoire par minute permet d'atteindre plus rapidement la valeur limite de HbCO au cours d'une exposition à des pics de pollution de courte durée. Après des périodes de 1 heure ou moins, une activité suffisante pour induire un volume ventilatoire par minute de 30 L/min triple les valeurs de HbCO par rapport aux valeurs normales à l'état de repos. On peut donc atteindre le seuil psychomoteur de 3 à 4% de HbCO après une exposition de 15 minutes à 20 Pa de CO, une exposition de 60 minutes à 5 Pa ou une exposition de 8 heures à 2 Pa.

(b) Habitants des hautes altitudes. L'interaction entre un séjour à haute altitude et l'exposition au CO est une question importante en hygiène publique aux États-Unis et dans plusieurs villes sud-américaines. Au Canada, cette question peut aussi prendre de l'importance à mesure que Calgary s'étend vers les Rocheuses. Les effets de l'altitude et de l'oxyde de carbone sont additifs, il est cependant moins bien établi s'il s'agit d'une simple addition linéaire des effets. Il peut très bien y avoir un seuil d'environ 2000 mètres avant que l'hypoxie induite par l'altitude ne cause une perturbation importante de la fonction. L'acclimatation probable à l'hypoxie des personnes vivant en permanence à hautes altitudes rend la situation encore plus compliquée.

Il est difficile d'accepter le point de vue de Pitts et Pace, (1947) selon lequel une ascension de 109 mètres se traduit par une augmentation de 1% du taux sanguin de HbCO, sauf à des altitudes relativement élevées. On a observé chez des habitants de Mexico (environ 2200 mètres), une diminution de 7 à 8%, au plus, dans le transport de l'oxygène. En se basant sur ces chiffres, on peut dire qu'une ascension de 300 mètres se traduit par un changement de 1% dans le taux sanguin de HbCO. On peut donc s'attendre à ce que les habitants de Calgary (environ 1050 mètres) aient un taux de base de HbCO de 3,5% (0,5% endogène, 3,0% dû à l'effet de l'altitude); on peut ainsi prévoir des troubles psychomoteurs après une exposition à de très petites doses additionnelles de CO. De toute évidence, il est urgent de faire des études bien contrôlées sur la sensibilité au CO des nouveaux venus à des altitudes de 1000 à 2000 mètres.

De même, la situation du foetus est pire à 1000 - 2000 mètres qu'au niveau de la mer (un point de vue appuyé par les statistiques d'hygiène publique sur le poids à la naissance et sur la mortalité néonatale). Les groupes atteints de cardiopathies ischémiques sont forcément extrêmement vulnérables au CO s'ils vivent aussi à haute altitude. Les expériences de Kurt et al., (1975) confirment cette supposition puisque leurs résultats ont montré une augmentation des admissions à l'hôpital pour symptômes cardio-respiratoires à un taux sanguin de HbCO estimé de 0,6 à 0.9%, valeur légèrement supérieure seulement au taux de base naturel.

(c) Formation endogène de HbCO. Des conditions comme une grossesse peuvent tripler la formation endogène de HbCO. Une triple augmentation du CO endogène augmenterait le taux de base de HbCO de 0,5 à environ 1,5%. L'exposition au CO ambiant qui permettrait d'atteindre le seuil psychomoteur de 3 à 4% resterait la même à l'équilibre, mais la quantité de CO nécessaire pour atteindre le taux critique de HbCO serait réduite du tiers, causant une augmentation de 50% dans la sensibilité à de brèves expositions au CO.

(d) Affections hypoxiques. Des conditions, comme une anémie ou une affection pulmonaire obstructive chronique, augmentent probablement la sensibilité au CO en abaissant l'apport maximal en oxygène; aucune expérience valable ne prouve cependant ce fait. L'hyperventilation augmente aussi la sensibilité à de brèves expositions au CO, et on constate dans l'anémie hémolytique une formation endogène accrue de CO.

(e) Cardiopathie artérioscléreuse. Si on se base sur les calcu'ls les plus pessimistes (Hexter et Goldsmith, 1971), une pression moyenne de CO de 2 Pa pendant 24 heures (taux de HbCO de 3,5%) entraîne un surplus de 11 décès par jour dans la région de Los Angeles, ce qui équivaut à environ 0,7 décès par mille habitants par année. Les personnes vulnérables sont atteintes d'une cardiopathie ischémique grave, condition dont le traitement est nécessairement onéreux et d'un pronostic mauvais. On peut alors se demander jusqu'à quel point les travailleurs en hygiène publique doivent se pencher sur ce problème. Le risque est évidemment beaucoup plus faible que le risque provenant d'accidents de circulation dans une conurbation importante, tant en fonction de la fréquence que de la perte d'années de "vie utile". Néanmoins, un niveau de pollution causant un surplus de 11 décès dans une grande ville est probablement excessif.

Modèles d'absorption du CO

Il existe des différences importantes dans les concentrations de HbCO dans le sang prévues pour un niveau donné ambiant de CO, selon le modèle accepté (Tableau 2) et le niveau prévu d'activité physique des sujets (Tableau 2 et 3). Les premières équations pour la prévision étaient du type linéaire et s'appliquaient donc uniquement aux premières étapes de l'établissement de l'équilibre, avec une exposition à une concentration donnée de CO. Sur de longues périodes d'exposition, il y avait surestimation du taux sanguin de HbCO. Goldsmith et al., (1963) ainsi que Hanks et Farquhar, (1969) ont résolu ce problème en utilisant des fonctions exponentielles. Chovin (1974) et Coburn et al., (1965) ont aussi su exploiter cette façon de procéder. La plupart des auteurs préfèrent l'équation de Coburn et al., (1965) parce qu'elle comprend plusieurs variables physiologiques importantes comme la pression de l'oxygène capillaire pulmonaire, le rapport d'affinité O_2/CO pour l'hémoglobine, la saturation en oxygène, la capacité de diffusion pulmonaire, le débit ventilatoire alvéolaire, la production de CO endogène, le volume sanguin et la pression totale des gaz inspirés. Les principaux inconvénients de l'équation de Coburn sont les suivants: (i) on doit effectuer les calculs de façon itérative (pour tenir compte de l'interdépendance entre la HbO_2 et la HbCO) et (ii) dans des conditions de repos, le demi-temps prévu pour l'élimination du CO dépasse la valeur observée en pratique. Malgré ces difficultés, l'équation de Coburn tient compte de plus de facteurs que l'équation récemment proposée par Ott et Mage, (1978). Les écarts entre le modèle de Coburn et al., (1965) et d'autres formules exponentielles (Tableau 2) sont relativement faibles au repos et pendant une activité physique de faible intensité. On doit donc l'accepter comme la meilleure méthode disponible pour établir une relation entre la pression ambiante de CO, la durée d'exposition, l'activité physique et les taux résultants de HbCO (Tableau 3).

Choix d'une marge de sécurité

Une question fondamentale dans le choix d'une marge de sécurité est la gravité du trouble à éviter; on peut justifier une marge importante quand il s'agit d'éviter la cancérogenèse, la tératogenèse et (dans le cas de l'intoxication oxycarbonée) une augmentation évidente des décès d'origine cardiaque. Toutefois, une perturbation mineure de la vigilance pouvant être corrigée par une élévation du niveau d'éveil constitue une préoccupation moins importante. Un deuxième facteur à considérer est l'universalité de l'exposition (par exemple, une grande marge de sécurité est requise pour protéger contre la contamination de l'eau potable ou d'un aliment de base). La qualité générale de l'air en milieu urbain constitue un problème similaire, bien que la contamination oxycarbonée locale d'une intersection dont la circulation est dense peut n'affecter qu'une petite fraction de la population. La variation dans les capacités des humains à réagir à un polluant constitue une troisième variable. Une plus grande marge de sécurité est nécessaire si les critères se fondent sur la réaction de jeunes adultes en bonne santé que si la limite de l'exposition a été fixée à partir de données sur un groupe particulier d'une population anormalement sensible (comme les malades atteints de cardiopathie ischémique). La rétention de la substance toxique dans l'organisme constitue un aspect accessoire de la question; certains minéraux et pesticides ont un demi-temps d'élimination extrêmement long, tandis que celui du CO inhalé n'est que de 3 à 4 heures. Il y a enfin des questions d'ordre économique et pratique. Il serait nécessaire d'investir de grosses sommes dans de nouveaux systèmes de transport en commun pour permettre des modifications plus que marginales dans les concentrations urbaines de CO. La marge potentielle de sécurité est limitée de plus par les sources naturelles du polluant et (dans le cas du CO) par la production endogène.

Pour les produits alimentaires, on a proposé une marge de un à cent entre la dose permise et celle produisant l'effet minimal, ce qui est évidemment impossible en pratique pour le CO atmosphérique. Étant donné l'existence assez évidente d'un effet à un taux sanguin de HbCO de 3% et d'une production endogène équivalant à un taux de HbCO de 0,5%, la marge de sécurité ne peut habituellement pas dépasser un facteur de 6. De plus, il est impossible d'atteindre cette marge sauf pour un non-fumeur vivant dans une région rurale éloignée et n'ayant aucune contamination locale par le CO dans sa demeure.

Il serait raisonnable de proposer de limiter le taux sanguin de HbCO à 1,5%. Sauf à haute altitude, cette valeur donnerait un rapport de 1 à 2 comme marge de sécurité quant aux effets touchant le temps nécessaire pour induire une angine et l'augmentation du taux de létalité cardiaque chez des malades atteints de cardiopathie ischémique, ainsi qu'une marge similaire pour la vigilance et la tolérance à l'effort chez de jeunes adultes en bonne santé. Les pressions de CO correspondantes pour une personne effectuant un travail intense seraient inférieures

à 5 Pa pour 15 minutes, à 1,5 Pa pour 1 heure et à 0,9 Pa pour 8 heures (Tableau 3). Les normes canadiennes "souhaitables" satisfont évidemment ces critères, toutefois, les normes "acceptables" laissent une marge de sécurité négligeable entre la dose atteinte et celle qui provoque des effets mesurables.

Il serait raisonnablement faisable de fixer une limite de 8 heures à 0,9 Pa et une limite de 1 heure à 1,5 Pa. En général, les concentrations de base de CO dans les grandes villes canadiennes dépassent rarement ces niveaux. À Toronto par exemple, les relevés horaires ne dépassent pas normalement 0,5 Pa et il est très rare que les valeurs observées soient supérieures à 1,0 Pa (Wright, 1976). La principale limitation pour un facteur de deux comme marge de sécurité, c'est que certains groupes de travailleurs, comme les chauffeurs de taxi et les employés de la voirie sont exposés jusqu'à 8 heures par jour à des doses cinq à dix fois supérieures aux concentrations générales urbaines. Le remède à cette situation consiste probablement à corriger la pollution localisée (amélioration de la ventilation dans les tunnels, retrait des immeubles loin du trottoir, élimination des "bouchons" de circulation) ou à sélectionner des travailleurs "en bonne santé" plutôt qu'à imposer une restriction générale rigoureuse relativement aux pressions de CO en milieu urbain.

En résumé, un facteur de deux comme marge de sécurité semble approprié pour les villes situées plus ou moins au niveau de la mer. Il serait souhaitable d'étudier davantage les problèmes liés aux altitudes élevées; toutefois si on se base sur les données actuelles, il semble nécessaire de réduire, probablement de moitié, les niveaux acceptables de CO à des altitudes dépassant 1000 mètres.

Objectifs afférents à la qualité de l'air: présentation des données et établissement de la moyenne en fonction du temps d'exposition

Au Canada, la détection de l'oxyde de carbone dans l'air ambiant se fait habituellement au moyen de l'analyseur infrarouge à long parcours d'absorption accepté comme instrument de mesure normalisé aux États-Unis. Le nombre de stations de surveillance est beaucoup plus faible au Canada et il y existe moins de méthodes officielles de contrôle de la qualité qu'aux États-Unis. On a cependant noté une bonne correspondance entre les statistiques du ministère de l'Environnement de l'Ontario et les données d'échantillonnage indépendant provenant des mêmes endroits (Wright, 1976).

À l'heure actuelle, on donne les concentrations de polluants en calculant les concentrations moyennes pour des périodes de 1, 8 et 24 heures. Une différence possible dans la réponse physiologique quand l'exposition au CO est de courte durée constitue le principal argument en faveur de l'addition d'une courte période (par exemple, 15 minutes) pour le calcul de la moyenne.

Certains ont prétendu qu'il était particulièrement probable que le CO ait des effets sur les cytochromes et les enzymes intracellulaires si son administration était massive et de courte durée. Cependant, les réponses physiologiques au CO semblent remarquablement similaires pour un taux sanguin donné de HbCO, que ces réponses soient induites rapidement ou par une lente exposition à une concentration modérée de CO. De plus, plusieurs facteurs démentent l'hypothèse de l'absorption tissulaire rapide du CO administré rapidement en grandes quantités, dont un taux fini d'absorption dans les poumons et un transfert également lent du CO dans les capillaires de la grande circulation. À l'exception peut-être des effets extravasculaires du CO, une administration massive et rapide a le même effet que toute autre méthode d'administration de ce polluant en quantité équivalente, puisque sa combinaison avec l'hémoglobine constitue une façon d'obtenir une concentration moyenne intravasculaire. Étant donné la qualité prodigieuse de données que produisent les stations de surveillance permanentes et les fluctuations relativement lentes des valeurs de base pour les concentrations de CO, il est peu justifié d'abréger de 60 à 15 minutes la période minimale pour le calcul de la moyenne. Néanmoins, dans des situations particulières présentant des risques élevés, comme dans les tunnels, souterrains et "canyons" urbains étroits, de courtes périodes de surveillance peuvent être justifiées.

Quelles formes doivent revêtir les statistiques (moyenne arithmétique, médiane, moyenne géométrique ou la deuxième valeur plus élevée pour une année), c'est une question qui demeure encore controversée. Puisque les systèmes d'enregistrement des données ne sont pas complètement infaillibles, il y a risque que la moyenne arithmétique donne des valeurs faussement trop élevées à cause de mesures élevées erronées occasionnelles. La même critique s'appliquerait à l'enregistrement de la valeur la plus élevée ou de la deuxième valeur plus élevée. L'argument invoqué pour la "deuxième valeur plus élevée", c'est que la pollution ne devrait pas dépasser la limite de sécurité plusieurs fois au cours d'une même année. Lors des "smogs" londoniens de 1952 et 1956, ce sont certainement les maxima de pollution qui ont tué. La situation peut cependant être différente quand il s'agit d'accidents de circulation provoqués par le CO puisque sur la route les situations dangereuses ne surviennent que de façon aléatoire et qu'un seul pic de pollution de CO ne peut pas éliminer tous les sujets sensibles. Dans ce genre de situation, une mesure de la tendance centrale pour les concentrations de CO peut fournir plus de renseignements sanitaires que l'enregistrement d'un résultat isolé occasionnel. Le compromis optimal consiste probablement à signaler (i) la médiane ou la moyenne géométrique comme mesure globale du succès remporté dans la lutte contre la pollution ainsi que (ii) le nombre de fois que l'on dépasse la limite de sécurité permise, la réglementation sur les niveaux de pollution s'appuyant principalement sur cette dernière donnée. Comme indication générale, disons que la deuxième valeur plus élevée pour 8 heures est environ 8 fois supérieure à la moyenne arithmétique pour 1 an et que la deuxième valeur plus élevée pour une heure est environ 12 fois supérieure à la moyenne arithmétique pour l'année.

Le fait de continuer à utiliser trois niveaux pour l'enregistrement des données (niveau souhaitable maximal, niveau acceptable maximal et niveau tolérable maximal) peut être source de confusion, surtout lorsqu'il faut tenir compte pour chaque niveau de variables comme l'altitude et l'activité physique. De plus, la conservation de 3 catégories distinctes est assez difficile à justifier. Vu le chevauchement entre une dose de CO causant des modifications physiologiques légères chez une personne en bonne santé (niveau souhaitable maximal), une exacerbation des symptômes chez un angineux (niveau acceptable maximal) et une augmentation du taux de mortalité chez les cardiaques (niveau tolérable maximal), on devrait adopter un seul objectif pour le CO (niveau admissible maximal).

Comme nous l'avons noté, le taux sanguin limite de HbCO est d'environ 3%, et si on accepte un facteur de 2 comme marge de sécurité, les limites d'exposition admissibles au niveau de la mer ("deuxième valeur plus élevée") seraient les suivantes:

	Vie sédentaire	Travail modéré	Travail intense
1 heure	4,2 Pa	2,1 Pa	1,5 Pa
8 heures	1,0	0,9	0,9
24 heures	0,8	0,8	0,8

Si l'on se base sur ces chiffres, il semble peu justifié de conserver l'objectif acceptable maximal, même pour les sédentaires. Toutefois, si l'on doit préciser une seule norme fondée sur la "deuxième mesure annuelle plus élevée" pour la pollution générale en milieu urbain, il serait justifié d'augmenter la moyenne souhaitable actuelle et de la porter à un maximum de 0,9 Pa pour une période de 8 heures, (valeur qui rappelle le niveau admissible maximal des États-Unis).

La question à savoir si l'on devrait ajouter aux données un maximum pour une heure pour les travailleurs dont l'activité est intense (15 ppm, 1,5 Pa) est plus controversée et ce, pour trois raisons. Premièrement, même si un taux élevé de HbCO pendant une longue période a des effets nocifs chez les cardiaques, il est moins certain qu'une brève augmentation de HbCO cause leur décès. Deuxièmement, l'exposition à un maximum de CO ne durant qu'une heure sur 24, toute augmentation des taux de létalité sera nécessairement d'un ordre plus petit quand elle sera calculée sur une base annuelle. Troisièmement, les mesures faites pour une période d'une heure augmentent la probabilité de déceler des valeurs isolées. Pour toutes ces raisons, il faudrait envisager pour une heure une norme supérieure à 15 ppm (1,5 Pa), bien qu'il soit difficile d'appuyer la valeur de 35 ppm (3,5 Pa) imposée aux États-Unis. Néanmoins, la valeur de 1,5 Pa semble valable du point de vue pratique pour les villes canadiennes et on doit la préférer car elle augmente la marge de sécurité.

1. INTRODUCTION - REMARQUE SUR LES UNITÉS

Dans cette revue, les concentrations d'oxyde de carbone (CO) seront exprimées, le plus souvent, en unités du système international (Pascal et kiloPascal, Pa et kPa). On a, au besoin, converti les résultats exprimés en d'autres unités (par exemple, pourcentage de CO par volume, parties par million ou mg par m^3) en unités du système international. Dans la plupart des cas, 10 parties par million = 1 Pa = 11,5 mg par m^3.

Les mesures à haute altitude ou au-dessous du niveau de la mer requièrent une attention spéciale du fait du changement de la pression atmosphérique totale. Une pression partielle donnée (exprimée en Pascal) ou une concentration exprimée en masse correspond à une concentration plus élevée par volume à haute altitude qu'au niveau de la mer. Par contre, dû au phénomène de compression, un plongeur peut inhaler un mélange gazeux dont la masse volumique d'air est 6 fois supérieure a celle mesurée au niveau de la mer. Dans le contexte canadien, une baisse de température à environ moins 30°C peut faire passer une concentration de 35 mg/m^3 de 30 parties par million à 24,6 parties par million à cause de la densité accrue de l'air ambiant.

Puisque dans le domaine biologique, les scientifiques ont opté pour les unités du système international (SI), ces unités constituent la méthode préférée pour présenter les résultats. Du point de vue de la toxicité et de la qualité de l'air, le taux d'absorption de CO dépend en grande partie de la pression partielle, mais la capacité du CO de se combiner avec l'hémoglobine et avec les pigments cellulaires dépend aussi de la pression partielle de l'oxygène. Dans le cas d'expositions à long terme à des pressions ambiantes inhabituelles et lorsque les pressions d'oxygène sont faibles (par exemple, lutte contre les incendies), on doit tenir compte à la fois des pressions du CO et de l'oxygène.

2. HISTORIQUE

Selon la mythologie grecque (Fischer, 1967), Prométhée déroba le feu de l'Olympe pour le donner aux hommes en symbole de connaissance et de progrès. Depuis lors, les hommes ont dû être conscients, en partie du moins, des effets nocifs de la combustion. On attribue les premiers écrits sur les effets de l'oxyde de carbone sur la santé au philosophe grec Aristote qui vécut au III^{e} siècle av. J.-C. (Lewin, 1920). Dans la Rome antique, on se servait des émanations de charbon de bois pour se suicider et à l'époque de Cicéron (106-43 av. J.-C.), on exécutait les criminels en les exposant à des émanations de charbon de bois (Cooper, 1966; Lewin, 1920).

Au cours de XV^{e} siècle, il y a eu augmentation de la combustion du charbon de bois pour le chauffage domestique, ce qui s'est traduit par une augmentation parallèle des cas d'oxycarbonismes domestiques (Air Pollution Control Association, 1970). Dans ses écrits sur les méfaits de la fumée du tabac, Deacon, (1616) a aussi reconnu les constituants nocifs de la fumée du charbon: "les cheminées (inventées par nos ancêtres) d'où s'échappe la fumée... qui doit être dispersée dans l'air par crainte d'endommager l'organisme humain". Des rapports plus récents sur des concentrations élevées de CO dans les habitations primitives durant la cuisson des aliments (Sofoluwe, 1968) montrent que la combustion de plusieurs combustibles est potentiellement dangereuse quand la ventilation est médiocre.

Au XVI^{e} siècle, on a reconnu l'importance du charbon comme ressource nationale; les mines souterraines se sont alors multipliées. Les risques d'oxycarbonisme industriel furent une conséquence de cet essor puisque les gaz des mines contenaient souvent de fortes concentrations de CO. Au cours du XIX^{e} siècle, les risques d'oxycarbonisme industriel et domestique se sont encore accrus avec l'introduction de gaz préparés comme le gaz d'éclairage (7,4% CO par volume), le gaz de gazogène (33,5% CO par volume) et le gaz à l'eau (43,6% CO par volume) (Munro, 1964). Dans le contexte actuel, la presse scientifique donne une indication des réponses de l'organisme humain à l'oxycarbonisme chronique. Pour tenter de réduire la fréquence des accidents oxycarbonés, on a cessé la fabrication des gaz contenant 30% ou plus de CO en Grande-Bretagne (Haldane et Priestley, 1935). Au cours de la Seconde Guerre mondiale, la conversion de plusieurs véhicules européens au gazogène réveilla l'intérêt pour l'oxycarbonisme chronique (Grut, 1949; Petri, 1953). L'utilisation de gaz manufacturés s'est poursuivie dans certaines parties de la ville de New York jusqu'en 1956 (Eisenbud et Ehrlich, 1972) et en Angleterre, jusqu'à la découverte de gaz naturel dans la mer du Nord au cours des années 60.

Bien que l'oxycarbonisme demeure une cause de mortalité (Beard, 1969; Dale, 1973; Dubois, Zdrojewski et Monkman, 1966; Zikria et al., 1972) il continue d'intéresser les cliniciens (Croton, 1959; Douglas et al., 1961; Douglas et al., 1962; Éditorial, 1959; Killick et Marchant, 1959; Norman, Douglas et Smith, 1966; Otis, 1970; Zoru et Druger, 1969), on a commencé au

début du siècle à s'intéresser davantage aux expositions professionnelles au CO (Cooper, 1966). De nos jours, de nombreux textes scientifiques montrent que des groupes professionnels particuliers peuvent être exposés, de façon répétée, à d'assez fortes doses d'oxyde de carbone (des taux de 5 à 10% de carboxyhémoglobine dans le sang, HbCO, même chez les non-fumeurs) tels les sapeurs-pompiers (Goldsmith, 1970; Gordon et Rodgers, 1969; Gregory, Malinoski et Sharp, 1969; Loke et al., 1976; Radford et al., 1976; Sammons et Coleman, 1974), les mineurs (Haldane et Priestley, 1935; Notov, 1959; Rodgers, 1926), les agents de circulation (Balabaeva et Kalpaznov, 1974; Chovin, 1967; DeBruin, 1967; Goldstein et al., 1975; Göthe et al., 1969; Wilson et al., 1926), les employés de la voirie, les livreurs et les chauffeurs de taxi (Godin et al., 1972), les opérateurs de chariots élévateurs à fourche (Breysse et Bové, 1969; Goldsmith, 1970; Petrov, 1968), les préposés aux patinoires (Johnson et al., 1975), les inspecteurs de véhicules (Catcott et Xintaras, 1962; Cohen et al., 1971a; Johnson et al., 1974; Sievers et al., 1942), les préposés au stationnement dans les garages (Buchwald, 1969; Firstedt et Akesson, 1971; Ramsey 1967), les sous-mariniers (Bondi et al., 1978), les employés des usines sidérurgiques et des aciéries (Butt et al., 1974; Davies, Jones et Warner, 1965; Ejam-Berdyer, 1973; Farmer et Crittenden, 1929; Hernberg et al., 1976; Jones et Walters, 1962; Morel et Szemberg, 1971; Virtamo et Tossaveinen, 1976), les employés des industries pétrolières et chimiques (Stewart et al., 1972), et les éleveurs de bétail (National Center for Disease Control, 1973). De telles expositions professionnelles influent sur les critères relatifs à la qualité de l'air de deux façons: l'exposition au travail augmente la dose de CO pour 24 heures et les fortes concentrations urbaines ralentissent l'élimination du CO après les heures de travail.

Bien que l'on se préoccupe encore des quantités de CO dans l'environnement domestique et le milieu de travail (Yocom, Clink et Cote, 1971), le champ des recherches est maintenant plus vaste et comprend l'étude des effets de l'air ambiant des villes sur la population en général. L'usage de plus en plus répandu de moteurs à combustion interne dans le transport urbain explique en grande partie cet élargissement du champ des recherches (Bowne et al., 1971).

3. MÉTHODES ANALYTIQUES

Il est bien évident qu'aucun programme de contrôle de qualité de l'air ne peut être efficace sans de bonnes méthodes pour mesurer le polluant dans l'environnement urbain et pour évaluer la dose accumulée chez les citadins exposés. Les techniques d'enregistrement du CO ambiant et de la HbCO du sang ont connu des progrès considérables au cours des dernières années, mais la multiplicité des méthodes encore employées montre bien les difficultés qui subsistent.

3.1 Mesure dans l'air ambiant

3.1.1 Analyses

Parmi les facteurs influant sur le choix d'une méthode, mentionnons la spécificité, la linéarité de la réponse, l'absence d'interférence par des contaminants, la fiabilité de l'étalonnage, la robustesse, les possibilités de transport et le coût (Radford et Rodkey, 1973). L'évaluation de la performance du détecteur doit tenir compte de la sensibilité, du temps de réponse et de la précision par rapport à la concentration réelle de gaz (Air Pollution Control Association, 1970). L'échantillonnage aléatoire est parfois utile dans des enquêtes, mais étant donné la nature chronique et cumulative de l'intoxication oxycarbonée, l'enregistrement continu des données est plus valable.

L'Environmental Protection Agency des États-Unis (Federal Register, 1975) fait maintenant une nette distinction entre les "méthodes de référence" et les "méthodes équivalentes" pour mesurer tous les polluants atmosphériques; pour le CO, la méthode de référence est l'analyseur infrarouge non dispersant. On insiste aussi sur l'importance d'avoir des protocoles de contrôle de la qualité et des mesures d'étalonnage appropriées. Les étalons primaires sont préparés de façon gravimétrique et entreposés dans des cylindres en acier inoxydable ou en aluminium recouverts d'oxyde d'aluminium; la précision est au moins à 1% près, mais les coûts sont malheureusement élevés. Les mélanges gazeux commerciaux utilisés dans plusieurs études ont une précision de 2%, au mieux (Elwood, 1976 cité par l'Environmental Criteria and Assessment Office, 1979) à l'achat, une réaction à la paroi du cylindre menant davantage à une détérioration de la composition si le mélange gazeux est emmagasiné (Hughes, 1975; Wechter, 1976, cité par l'Environmental Criteria and Assessment Office, 1979). Parmi les autres techniques possibles, mentionnons la dilution volumétrique de gaz, les tubes réactifs et la décomposition thermique du nickel tétracarbonyle; toutefois, cette dernière méthode n'est pas rigoureusement stoechiométrique.

Plusieurs des premiers rapports se fondaient sur des méthodes chimiques fastidieuses et plutôt imprécises pour la détermination du CO; la décoloration de tubes indicateurs

de palladium-molybdène (Shepherd, 1947; Shepherd, 1955) et la formation de CO_2 et d'iode par passage de CO sur du pentoxyde d'iode chauffé (Teague, 1920) ou une combinaison de pentoxyde d'iode, de dioxyde de sélénium et d'acide sulfurique (Silverman et Gardner, 1965; Stewart et Stolman, 1961). Par cette façon de procéder, il pouvait y avoir interférence avec d'autres agents réducteurs, dont l'acétylène, le sulfure d'hydrogène et l'hydrogène gazeux. Les premiers dispositifs électrochimiques détectaient la chaleur produite par le passage d'un flux constant de gaz sur de l'hopcalyte (Linderholm, 1965; Sjöstrand, 1948a), utilisaient une pile galvanique pour détecter l'iode se dégageant du pentoxyde d'iode (Dubois, et al., 1966; Haagen-Smit, 1966; Hersch, 1964) ou faisaient des mesures photométriques de l'halogène se dégageant d'un halogénure de palladium (Allen et Root, 1955a; Le Moan, 1952), du bleu de molybdène formé à partir d'un composé de chlorure de palladium et d'acide phosphomolybdique (Polis, Berger et Schrek, 1944), du complexe coloré formé à partir du palladium et du nitrose-β-naphtol (Fabre, Truhaut et Boudène, 1952) ou de la vapeur de mercure obtenue à partir de l'oxyde mercurique (McCullough, Crane et Beckman, 1947). Une méthode utilisant l'oxyde mercurique a été mise au point pour l'analyse continue des gaz (Seiler et Junge, 1970). L' "ecolyser" est un modèle plus récent de détecteur électrochimique (Bay, et al., 1972; Bay, et al., 1974; Blurton et Bay, 1974; Yamate et Inoue, 1973); une électrode active du point de vue catalytique transforme le CO en CO_2 et on mesure cette réaction en fonction de la production concomitante d'ions hydrogène. Cet appareil est petit et portatif (4,1 kg, fonctionne avec des piles électriques), ce qui en fait un dispositif attrayant pour déterminer, par échantillonnage aléatoire, les concentrations de CO dans les rues et les immeubles. Les premiers rapports affirmaient que la température, l'humidité et d'autres contaminants de l'air ne produisaient qu'un minimum d'interférence (Bay, et al., 1972), mais depuis, certains auteurs ont décrit une réaction aux vapeurs organiques comme l'alcool, l'acétylène et l'éthylène, ce qui peut entraîner des problèmes à la fois dans les bars et les rues contaminées par les gaz d'échappement. Les essais effectués avec des mélanges gazeux purs montrent un corrélation étroite avec les données obtenues par chromatographie en phase gazeuse (Ayres, 1974). Le manque de réponse instantanée (le temps nécessaire pour obtenir 90% de la réponse est de 10 secondes; le temps de dégradation est d'environ 20 secondes) (Bay, et al., 1972) constitue une limite d'ordre pratique à ce genre d'équipement.

Les meilleurs dispositifs pour la surveillance continue du CO se fondent sur des principes physiques (Strange, Ball et Barnes, 1960). Toutefois, ces instruments sont habituellement encombrants, nécessitent un voltage stabilisé de courant alternatif et peuvent être endommagés par des vibrations ou des déplacements fréquents. On les utilise donc habituellement à des stations d'échantillonnage fixes. Les analyseurs infrarouges non dispersants

constituent la méthode de référence de base et leur usage est maintenant assez largement répandu pour la surveillance de l'environnement (Air Pollution Control Association, 1970; Pierce et Collins, 1971). Un parcours d'absorption très long ou une pression élevée sont nécessaires pour que l'analyse ait la sensibilité requise (Hill et Powell, 1968; Jacobs, Braverman et Hockheiser, 1959), ce qui ralentit la réponse ou nécessite un échantillon de plus grand volume. Au cours des 15 dernières années, des perfectionnements techniques ont considérablement augmenté la précision de ce genre d'équipement. Parmi ces perfectionnements, mentionnons l'utilisation de faisceaux doubles plutôt que de faisceaux simples, l'incorporation de circuits permettant un signal linéaire, l'amélioration des thermostats pour régler le signal de source, ainsi que le réglage de la portée et un zéro automatique. Néanmoins, des problèmes peuvent encore survenir. On doit vérifier l'orifice d'admission de l'échantillon afin de déceler une fuite possible ou une modification dans la composition des gaz (à cet égard, le CO est plus facile à manipuler que certains polluants). Un filtre à particules permet d'éviter que l'analyseur ne s'encrasse, mais ceci peut modifier le signal en causant une baisse de pression dans la chambre du détecteur. L'utilisation de filtres optiques dans les machines modernes a largement éliminé une réponse au CO_2 et à la vapeur d'eau, mais cette élimination peut être incomplète (Coburn et al., 1964a). La pression de l'oxygène peut aussi influer sur les mesures (le phénomène de "collision-broadening", Hill et Powell, 1968). Ces critiques sont importantes lors de l'examen des gaz respiratoires, mais sont moins pertinentes aux fins de la surveillance de l'air ambiant. Parmi les perfectionnements possibles des techniques aux infrarouges, mentionnons la spectrométrie par dérivée seconde (Lawrence Berkeley Laboratory, 1973), la spectroscopie par transformation de Fourier (Haust et al., 1973) et la spectroscopie par corrélation avec utilisation de filtres à gaz (Burch et al., 1976). Ce dernier instrument a l'avantage d'éliminer les interférences causées par le CO_2 et la vapeur d'eau.

On utilise parfois la chromatographie en phase gazeuse pour séparer l'oxyde de carbone des autres constituants de l'air. Une simple colonne remplie de gel de silice (Szulcewski et Higuchi, 1975), de gel de silice et de pentoxyde d'iode (Smith, Swineheart et Lesnini, 1958), de zéolite (Kyryacos et Boord, 1957) ou un tamis moléculaire (Forster, 1969a) suffisent à cette fin, bien que l'on puisse obtenir de meilleurs résultats en utilisant une paire de colonnes: un gel de silice pour retenir le CO_2, puis un tamis moléculaire pour séparer le CO (Commins, 1975). On peut surmonter les problèmes que posent les faibles concentrations de CO par l'emploi de colonnes capillaires et d'un détecteur à ionisation sensible (Ettre, 1961; Porter et Volman, 1962; Rodkey, 1970). Néanmoins, le fonctionnement d'un chromatographe en phase gazeuse est plus difficile que celui d'un analyseur

infrarouge non dispersant; la stabilité du débit du gaz porteur, la constance de la température du four et du détecteur, de même que l'uniformité du mode d'injection de l'échantillon sont tous obligatoires pour avoir des résultats satisfaisants. Leur rôle, s'il en est, importe dans l'analyse des spécimens de sang plutôt que dans l'analyse de la phase gazeuse (Maisel et al., 1971; Rodkey, 1970.)

La spectrométrie de masse est présentement l'une des meilleures méthodes pour l'analyse de divers gaz. Cette méthode comporte néanmoins plusieurs inconvénients quand on l'utilise pour l'oxyde de carbone (Forster, 1969a): (i) puisque cet appareil exige un vide poussé, il n'est pas exact pour le dépistage des gaz à faible concentration, (ii) de l'oxyde de carbone tend à se former dans la section de l'appareil où se forment les ions et (iii) des modifications coûteuses seraient nécessaires pour permettre de différencier l'oxyde de carbone de l'azote (qui a le même poids moléculaire).

3.1.2 Réseau d'échantillonnage

L'utilisation d'un réseau restreint d'analyseurs infrarouges munis d'un double faisceau constitue la méthode habituelle d'échantillonnage en milieu urbain; de fait, aux États-Unis, ces dispositifs sont devenus les instruments de référence pour évaluer les autres méthodes. Ces détecteurs ne se transportent pas facilement, et aux États-Unis, le nombre total de sites d'échantillonnage s'est lentement accru, passant de 212 en 1973 à 456 en 1977 (Environmental Protection Agency des États-Unis, 1978). Les stations de surveillance sont généralement situées sur des sites fixes d'échantillonnage; les orifices d'admission de l'air prélevé sont situés à une hauteur de 3 mètres pour éviter le vandalisme (Altshuller et al., 1966) et à au moins un (1) mètre des structures adjacentes pour éviter les effets de tourbillon et de friction (Nicholson, 1975). L'Environmental Protection Agency des États-Unis (Federal Register, 1971) a recommandé la mise en place d'au moins une station par ville de 100 000 habitants, avec addition de 0,15 station pour chaque groupe additionnel de 100 000 habitants.

L'échelle de représentativité des données est fonction de la proximité entre le dispositif d'échantillonnage et une artère importante. On peut effectuer des relevés à petite échelle pour évaluer le dégré de conformité aux normes de qualité de l'air à un endroit donné ou pour évaluer certains risques particuliers auxquels sont exposés les piétons. Il est cependant nécessaire d'effectuer des relevés sur une plus grande échelle pour déterminer la courbe de pollution d'une région ou pour mesurer la diffusion du CO des milieux urbains aux milieux ruraux. Au Canada, on tend à placer les dispositifs d'échantillonnage loin des grandes artères. Les concentrations qu'on y enregistre (0,3 à 1,0 Pa) indiquent des niveaux de fond de CO (Colucci et Begeman, 1969; Hamming, MacPhee et Taylor, 1960; Moureu, 1964; Ott et Eliassen, 1973) plutôt que les concentrations auxquelles les gens

sont exposés à des endroits donnés dans un grand centre urbain (Brice et Roesler, 1966; Godin, Wright et Shephard, 1972; McCormick et Xintaras, 1962; Wilkins, 1956; Wright et al., 1975). Pour certains groupes professionnels (comme pour les chauffeurs de taxi), des relevés sur une petite échelle peuvent être une meilleure indication des profils d'exposition.

La méthode d'étalonnage du détecteur influe sur l'interprétation des données. Aux États-Unis, par exemple, le remplacement des détecteurs à simple faisceau par des détecteurs à double faisceau et la substitution d'un mélange air/CO au mélange N_2/CO pour l'étalonnage s'est traduit par une baisse importante des concentrations de CO enregistrées (Tiao et al., 1975). Les chiffres dépendent aussi de la période d'enregistrement (heure, jour ou saison). Deux sites d'échantillonnage peuvent enregistrer des moyennes identiques, mais avoir des différences importantes dans les maxima et minima. Dans les villes, la plupart des moniteurs enregistrent des maxima aux heures de pointe en matinée et en soirée (Brief et al., 1960; Colucci et Begeman, 1969), avec une élévation soutenue en soirée à cause d'une stabilité atmosphérique accrue (Godin et al., 1972). Au rythme journalier s'ajoutent les variations saisonnières dans la production de CO et la stabilité atmosphérique, ainsi que des facteurs géographiques locaux qui influent sur la formation de couches d'inversion thermique (Shephard, 1974). Les résultats sont souvent donnés sous forme de moyenne arithmétique, mais alors, des valeurs anormales occasionnelles peuvent influer beaucoup trop sur les résultats; la médiane et la moyenne géométrique conviennent beaucoup mieux pour exprimer des résultats qui montrent habituellement une distribution logarithmique normale. Pour les normes de qualité de l'air, il peut parfois être nécessaire de signaler la valeur la plus élevée ou la deuxième valeur plus élevée pour une année donnée, en utilisant une moyenne mobile plutôt qu'une durée fixe de temps comme 12h-8h (McMullen, 1975). Lorsque des données manquent, on peut tout de même l'estimer selon la distribution de fréquence à partir des mesures disponibles de CO. Néanmoins, l'autocorrélation des données pour des intervalles successifs rend difficile un traitement statistique plus complexe des résultats obtenus.

3.2 Mesure dans les tissus biologiques

3.2.1 Méthodes utilisant du sang

On peut effectuer l'estimation directe de l'oxyde de carbone dans le sang en prenant des spécimens de sang veineux ou artériel, car la différence dans la concentration du CO du sang artériel et du sang veineux est habituellement négligeable. Le tube d'échantillonnage doit être vide d'air. L'oxyde de carbone peut être libéré et analysé par une gamme de techniques similaires à celles dont nous venons de discuter (Commins, 1975).

Si on doit estimer la carboxyhémoglobine du sang à partir des résultats, il est important de bien mélanger les échantillons. La méthode manométrique classique de Van Slyke utilisait du ferricyanure acide pour libérer du CO, CO_2, O_2 et N_2; on estimait le CO par la pression de gaz résiduel (Van Slyke et Neill, 1924) ou par le changement de pression après absorption dans du chlorure cuivreux (Sendroy et Liu, 1930). L'analyse était toutefois longue (Gettler et Mattice, 1933) et jusqu'à l'apparition de techniques microgazométriques (Allen et Root, 1955b; Linderholm, 1965; Scholander et Roughton, 1942; Scholander et Roughton, 1943), il fallait de grands volumes d'échantillons de sang.

Par la suite, les auteurs ont extrait le CO à l'aide de la pompe à mercure de Van Slyke, mais ont employé une méthode chimique (Ammundsen et Grut, 1943; Christman et Randall, 1933; Rice, 1952; Wennesland, 1940) ou une méthode physique (Gaensler et al., 1957; Lawther et Apthorp, 1955; Moureau et al., 1957) plutôt qu'une méthode volumétrique ou manométrique pour le dosage. On affirmait que ces méthodes avaient une précision comparable à celle de la méthode classique de Van Slyke, mais elles nécessitaient beaucoup de temps et d'expérience. Certains chercheurs ont couplé le chromatographe en phase gazeuse à l'extraction manométrique du CO (Ayres, Criscitiello et Giannelli, 1966; McCredie et Jose, 1967). Plus récemment, on a adopté l'extraction par tourbillonnement (Dahms et Horvath, 1974); cette méthode permet l'analyse d'échantillons de sang de 1000 µL avec un coefficient de variation de 1,7%.

Conway (1950) a mis au point une méthode chimique où le CO est libéré de l'hémoglobine dans une cellule de microdiffusion par l'emploi d'acide sulfurique. Le CO dégagé est ensuite absorbé par du chlorure de palladium et les ions d'hydrogène libérés sont titrés avec une microburette. Cette méthode est précise, mais fastidieuse et nécessite des échantillons de 2 mL.

Les estimations biologiques sont fondées sur les différences de spectres de l'hémoglobine, de l'oxyhémoglobine et de la carboxyhémoglobine. Haldane (1895a) a tenté d'apparier la coloration rouge cerise de la HbCO avec des spécimens étalons de sang auxquels il avait ajouté des quantités connues de teinture de carmin. Néanmoins, des problèmes se sont posés à cause des variations dans la quantité de lumière solaire éclairant les tubes (Haldane, 1895b). La HbCO avait aussi tendance à se dissocier en présence d'une lumière solaire intense (Haldane, 1896), les taux d'hémoglobine variaient entre les sujets (Haldane et Smith, 1898) et la réaction de la HbCO variait avec la température de la pièce (Hartridge, 1912b). Il était généralement admis que cette méthode était imprécise, sauf entre les mains de Haldane, ce qui a pu l'amener à tirer diverses conclusions erronées (Grut, 1949; Hartridge, 1912a).

Dès 1889, Hufner introduisait une méthode spectroscopique à simple faisceau (Hartridge, 1912a) puis Hartridge (1912a, b) a introduit un spectroscope d'inversion à double faisceau. Ce dernier instrument fonctionne assez bien pour les taux élevés de HbCO (Douglas et al., 1962), mais manque de sensibilité pour des degrés de saturation de carboxyhémoglobine inférieurs à 35% (Commins, 1975). Plus récemment, on a adopté des méthodes spectrophotométriques. Ces dernières ont l'avantage de ne nécessiter que de petits ou très petits volumes d'échantillons (10 µL à 0,5 mL) de sang, mais d'autres pigments comme la méthémoglobine ou la myoglobine peuvent causer des interférences. On traite habituellement le sang hémolysé avec un agent réducteur comme le thiosulfate de sodium; on peut ensuite déterminer les proportions de Hb et de HbCO à partir de l'absorption relative de la lumière à deux longueurs d'ondes données (Harper, 1952; Paul et Theorell, 1942). Klendshøj, Feldstein et Sprague (1950) ont comparé diverses longueurs d'ondes possibles et ont conclu que les résultats obtenus à 480 et 555 mµ donnaient la meilleure corrélation avec les résultats de Van Slyke. D'autres auteurs ont comparé l'absorption observée avec celle obtenue après une oxygénation complète (Commins et Lawther, 1965; Lily, Cole et Hawkins, 1972), ont mis à profit la lente transformation de la HbCO en méthémoglobine (Paul et Theorell, 1942) ou le fait que la HbCO est plus difficile à précipiter par la chaleur que la HbO_2 (Whitehead et Worthington, 1961). Linderholm, Sjöstrand et Söderström, (1966) ainsi que la Air Pollution Control Association (APCA) (1970) ont conclu qu'aucune des méthodes spectrophotométriques en usage n'avait une sensibilité suffisante pour la surveillance du pourcentage normal de HbCO dans le sang des citadins. Néanmoins, Lily et al., (1972) ont subséquemment affirmé que l'écart-type n'était que de 0.13% pour les taux de HbCO inférieurs à 3%.

En couplant un spectrophotomètre d'absorption et un calculateur analogique, il est maintenant possible de mesurer la HbCO, la HbO_2 et la Hb avec un seul échantillon de sang (Mass, Hameliak et de Loeuw, 1970; Malenfant et al., 1968). Les mesures d'absorbance sont faites à trois longueurs d'ondes (548, 568 et 578 mµ) et le calculateur analogique permet de résoudre les trois équations simultanées correspondantes. On estime que par cette méthode, l'écart-type du pourcentage de HbCO est de 0,4% (Mass et al., 1970), bien qu'il soit nécessaire de faire des étalonnages fréquents pour s'assurer de résultats valables (Cole, 1973). Dans une autre méthode (Small et al., 1971), on utilise un spectromètre de précision pour effectuer des mesures à 4 longueurs d'ondes se rapprochant de l'ultraviolet; la méthode est rapide, elle nécessite des échantillons de sang de 100 µL et elle a une précision de ± 0,6% de HbCO.

Les méthodes spectrophotométriques, comme les méthodes n'utilisant pas de sang qui seront discutées ci-dessous, ont l'avantage d'exprimer la valeur en pourcentage de HbCO plutôt qu'en quantité de CO dans le sang. Pour transformer la quantité de CO en pourcentage de HbCO, il est nécessaire d'obtenir une mesure exacte de l'hémoglobine et de supposer une relation stoechiométrique fixe entre le CO et l'hémoglobine. Cette supposition est probablement justifiée lorsque le sang est bien mélangé, mais elle fait l'objet de controverses (Lauwerijs, 1973).

3.2.2 Méthodes n'utilisant pas de sang

Les volontaires n'aiment pas tellement les prises de sang, ce qui explique pourquoi les méthodes n'utilisant pas de sang pour la détermination de la HbCO sont devenues aussi populaires, notamment pour les enquêtes urbaines et en milieu industriel. La plupart de ces méthodes se fondent sur une reformulation de l'équation de Haldane:

$$\% \text{ HbCO} = \% \text{ HbO}_2 \; M \frac{P_{CO}}{P_{O_2}}$$

L'équilibre est obtenu entre les gaz capillaires alvéolaires et pulmonaires par une période de réinhalation de l'oxygène. Il est alors possible de supposer que le pourcentage de HbO_2 est environ 100; on peut mesurer la P_{CO} et la P_{O_2} dans le sac de réinhalation et on peut supposer une valeur normalisée pour M (Dahlström, 1955; Henderson et Apthorp, 1960; Sjöstrand, 1948a,b). Parmi les critiques que l'on peut faire de cette méthode, mentionnons (i) un équilibre incomplet entre la phase sanguine et la phase gazeuse, (ii) la non-uniformité du CO alvéolaire (en particulier chez des patients ayant une affection chronique de la poitrine), (iii) l'hyperventilation due à une accumulation de CO_2 dans le système de réinhalation (Grut, 1949), (iv) des changements dans la composition des gaz dans le sac de réinhalation (ce qui peut être résolu par l'utilisation d'un sac Mylar recouvert d'aluminium et enfin, (v) des différences entre sujets pour les valeurs de M (Dahlström, 1955). Cette dernière critique est peut-être la plus grave. Bien que certains auteurs aient trouvé des valeurs presque constantes pour M, Dahlström a observé des valeurs variant entre 228 et 413. Il est intéressant de noter que dans ses travaux, M a été plus constant (218-229) pour la formation de quantités additionnelles du pourcentage de HbCO. Carlsten et al., (1954) ont trouvé que l'écart-type était de ± 45 pour M. Rodkey et al., (1974) ont estimé que M avait une valeur entre 220 et 250 au pH physiologique et à la température corporelle. Roughton (1970) a signalé une valeur moyenne de 246, mais a souligné le fait que cette valeur variait entre les différents segments de la courbe de dissociation de l'oxygène.

Malgré les problèmes soulevés par l'incertitude quant à la valeur de M, une comparaison entre la méthode de réinhalation et une méthode plus directe de mesure a montré une bonne corrélation, la pente de la courbe % HbCO/CO alvéolaire ayant la valeur prévue de 0,155 (Coburn et al., 1965; Forbes et al., 1945; Sjöstrand, 1948a,b). Henderson et Apthorp (1960) ont employé une méthode de réinhalation avec rinçage préliminaire de l'azote et ont trouvé pour toutes leurs observations, sauf deux cas, qu'il y avait un écart inférieur à 10% entre les valeurs trouvées et les déterminations directes du sang. Hackney et al., (1962) ont omis l'étape de rinçage de l'azote de la méthode de réinhalation, mais ont tout de même trouvé un coefficient de variation de seulement 4,4% pour leurs estimations indirectes (5,0%, si la quantité d'oxygène du sac de réinhalation est présumée plutôt que mesurée).

R.H. Jones et al., (1958) ont proposé une approche encore plus simple: après une inspiration maximale du volume résiduel fonctionnel, les sujets ont retenu leur respiration pendant 20 secondes. Les pourcentages de HbCO calculés à partir de la P_{CO} pour les pourcentages mesurés élevés de HbCO montraient encore des écarts inférieurs à 10% par rapport aux valeurs mesurées de façon directe pour 90% des échantillons. Bien que leurs résultats aient montré des augmentations anormalement grandes de la P_{CO} alvéolaire pour des valeurs mesurées élevées du pourcentage de HbCO, ce fait n'a pas été confirmé par Ringold et al., (1962) ou McIlvaine et al., (1969). La technique devient imprécise lorsque la concentration atmosphérique de CO est élevée et que le sujet n'a pas encore atteint un équilibre avec son environnement (Peterson, 1970). On a proposé plusieurs équations linéaires et quadratiques pour prédire la HbCO; elles se fondent sur des études d'équilibre à des pressions partielles ambiantes faibles de CO:

$$\%\,HbCO = 1{,}8\,(CO\ Pa) \quad \text{(McIlvaine et al., 1969)}$$

$$= 1{,}4\,(CO\ Pa) + 1{,}09 \quad \text{(Goldsmith, 1965)}$$

$$= 1{,}6\,(CO\ Pa) \quad \text{(Goldsmith et Landaw, 1968)}$$

$$CO\ (Pa) = 0{,}014\,(\%\,HbCO)^2 = 0{,}31\,(\%\,HbCO + 4{,}2 \quad \text{(Peterson, 1970)}$$

4. SOURCES

4.1 Sources naturelles

Les gaz volcaniques, les gaz des marais et le gaz naturel contiennent de l'oxyde de carbone; il y a aussi formation de ce produit lors d'orages électriques (Jaffe, 1968). De l'oxyde de carbone se forme aussi en petites quantités lors de la germination des graines, de la croissance de jeunes pousses (Siegel, Renwick et Rosen, 1962) et lorsque des plantes vertes sont séchées, coupées ou lésées, par exemple les plantes de culture, les arbustes, les herbes et les algues (Wilks, 1959). Il y a, à la fois, production et rétention d'oxyde de carbone dans les flotteurs des hydroméduses (Barham et Wilton, 1964) et dans les vésicules des algues brunes marines (Chapman et Tocher, 1966). Les océans peuvent donc produire une quantité d'oxyde de carbone équivalant à 5% de la quantité de CO produit par la combustion des combustibles fossiles (Swinnerton, Linnenbom et Lamontagne, 1970).

La quantité de CO dégagé dans l'atmosphère par l'activité humaine semble augmenter. Par extrapolation des calculs de Bates et Witherspoon, (1952), Robbins, Brog et Robinson (1968) ont estimé qu'en 1968 les hommes ont produit 2×10^{14} grammes de CO (200 millions de tonnes). En 1972, la production avait grimpé à 270 millions de tonnes par année, soit plus de la moitié de la quantité de CO contenu dans la troposphère, selon certaines estimations (Maugh, 1972).

L'importance relative du CO produit par l'activité humaine et du CO provenant de source naturelle est encore matière à controverse. Selon certains auteurs, la synthèse naturelle à partir du méthane (McCormick et Xintaras, 1962) équivaut à dix fois la production anthropogénique (Coburn, 1979; Jaffe, 1973; Levy, 1972; Maugh, 1972; McConnell et al., 1971), ce qui met en doute l'importance des mesures globales pour le contrôle de la qualité de l'air. D'autres calculs, basés sur la distribution de divers isotopes du CO dans l'atmosphère (Crutzen et Fishman; Seiler, 1978; Stevens et al., 1972) viennent renforcer l'hypothèse de la prédominance du CO provenant de l'activité humaine. Sans nul doute, la concentration globale de CO augmente de façon systématique, ce qui entraîne des conséquences à long terme sur la photochimie de la stratosphère, notamment sur la stabilité de la couche d'ozone. En outre, l'activité humaine est manifestement la source des fortes concentrations urbaines de CO qui ont une incidence sur la santé. De façon typique, les pressions rurales ne dépassent pas 0,003 Pa à 0,08 Pa, selon l'exposition à des masses d'air locales ou continentales (Robbins et al., 1968; Junge, 1963). On observe des

concentrations quelque peu supérieures si la masse d'air traverse une conurbation importante. On estime à 0,01 Pa (0,014 Pa pour l'hémisphère nord et 0,006 Pa pour l'hémisphère sud), la moyenne globale de CO pour la troposphère (Robinson et Robbins, 1970); les pressions partielles tombent à 0,008 Pa à une altitude de 4 km et à 0,004 Pa à 15 km (Goldman et al., 1973).

Malgré l'augmentation de la production de CO, les niveaux de fond de CO dans les couches inférieures de l'atmosphère demeurent relativement stables. Il doit donc exister certains mécanismes d'élimination de CO atmosphérique (Jaffe, 1968). La réaction $CO + OH \rightarrow CO_2 + H$ constitue un des mécanismes possibles (Hampson et Garvin, 1975; Weinstock, 1969). L'élimination est plus importante à la surface de la terre; des bactéries présentes dans le sol oxydent le CO en CO_2 en absence de H_2 ou réduisent le CO en méthane, en présence de H_2 (Inman, Ingersoll et Levy, 1971). Ainsi, la durée de séjour du CO dans la troposphère ne dépasse pas 0,2 année (Weinstock et al., 1972, 1974).

4.2 Sources anthropogéniques

4.2.1 Émanation des véhicules automobiles

Les gaz d'échappement des véhicules constituent la principale source anthropogénique de CO. Formant l'un des produits des moteurs à combustion interne, le CO est libéré dans l'atmosphère en même temps que l'eau, le gaz carbonique, l'azote, l'hydrogène, l'oxyde nitrique et des hydrocarbures (Hurn, 1962). En général, les gaz d'échappement des moteurs diesels contiennent moins de 0,1% de CO (Elliott, Nebel et Rounds, 1955), tandis que les moteurs à essence dégagent environ 4% de CO par volume (Chipman et Massey, 1960; Elliott et al., 1955; Hurn, 1962; Larson, Chipman et Kauper, 1955; Twiss et al., 1955). Le volume des gas d'échappement dépend de la vitesse du moteur tandis que la concentration de CO dépend surtout du rapport air-carburant (Air Pollution Control Association, 1970). Les moteurs diesels fonctionnent habituellement avec un excès important d'air (Elliot et al., 1955). Un mélange pauvre en air et riche en carburant dans le moteur augmente la concentration de CO dans les gaz d'échappement tant pour les moteurs diesels que les moteurs à essence (Twiss et al., 1955). Par exemple, la conduite automobile sur des rues commerçantes nécessitant beaucoup d'arrêts et de départs produit des émanations par véhicule-km dont la teneur en contaminant est relativement élevée. Par contre, la conduite sur des autoroutes à des vitesses de croisière de 70-100 km/h^{-1} produit des émanations par véhicule-km dont la teneur en contaminant est assez faible (Rose et Smith, 1962; Rose et al., 1965).

Grâce à des perfectionnements techniques, un véhicule typique émet 70% de moins de CO qu'une automobile "non contrôlée" de 1960. On estime que pour les États-Unis, les

émanations totales de véhicules automobiles ont ainsi baissé de 17% par rapport au niveau de 1967 qui était de 90×10^9 kg par année (Bowditch, 1972). Cette réduction a été atteinte en grande partie en maintenant une augmentation du rapport air-carburant (environ 14,5 à 1) dans tous les modes de fonctionnement (Air Pollution Control Association, 1970). Plusieurs facteurs peuvent augmenter les émissions des véhicules soit disant améliorés. Premièrement, les dispositifs dépolluants sont testés sur des moteurs neufs, ayant une bonne mise au point. Il est difficile de garder des limites acceptables pour les émanations au-delà de 15 000 à 18 000 km de fonctionnement (Chass et al., 1972) et en général, le grand public ne sait pas que les dispositifs dépolluants nécessitent un plus grand entretien. Environ 70% des véhicules vérifiés dans une grande ville nord-américaine n'avaient pas été convenablement entretenus (Winthrop, 1972). Un autre problème, en particulier du point de vue canadien, est l'augmentation des émanations quand le moteur tourne à froid (Hurn, 1962). Le CO produit durant les premières minutes suivant le démarrage (comme dans le cas de nombreux parcours sur de courtes distances en ville) constitue une fraction importante des émanations totales (Hass et Brubacher, 1962). Des chemins enneigés influencent aussi le mode de conduite alors que les conditions de conduite hivernales causent une détérioration rapide des dispositifs dépolluants (Winthrop, 1972). Les émanations d'oxyde de carbone augmentent avec l'altitude, puisque la diminution de la pression partielle atmosphérique de l'oxygène se traduit par une combustion moins complète (Larsen et Konopinski, 1962). L'utilisation des véhicules à moteur va sans doute continuer en s'accroissant dans les grands centres urbains. Par conséquent, même si les pénuries de combustibles entraînent l'utilisation des dispositifs dépolluants de plus en plus efficaces, on ne peut guère s'attendre à beaucoup plus que le maintien du statu quo dans les statistiques portant sur les émanations (Goldsmith et Landaw, 1968). Enfin, on doit souligner que l'évaluation des dispositifs dépolluants se fonde sur des statistiques portant sur l'ensemble des émanations, négligeant ainsi l'exposition la plus critique, celle de la population dans les villes (Sweet, Steingerwald et Ludwig, 1968).

Certains facteurs influent sur les concentrations de CO dans les rues, notamment la direction et la vitesse des vents, la stabilité de la pression atmosphérique, la densité de la circulation immédiate et la hauteur des édifices avoisinants. Les concentrations typiques de CO se situent habituellement entre 1 et 5 Pa (Bové et Sienbenberg, 1970; Brice et Roesler, 1966; Georgii, Busch et Weber, 1967; Godin et al., 1972; ministère de l'Environnement de l'Ontario, 1972; Ramsey, 1966; Wilkins, 1956; Wright et al., 1975), avec des mesures beaucoup plus élevées (5 à 20 Pa) dans des endroits comme les entrées couvertes, les passages souterrains, les tunnels mal aérés et les garages souterrains

(Ayres et al., 1973; Bithel, 1970; Conlee et al., 1967; Lawther, Commins et Henderson, 1962; Miranda et al., 1967; Ramsey, 1967; Rispler et Gilbert, 1970; Wilkins, 1956; Wright et al., 1975). L'automobiliste qui conduit les vitres levées est soumis à des concentrations moins variables de CO (1 à 2 Pa) que le piéton (Chaney, 1978; Clayton, Cook et Frederick, 1960; Godin et al., 1972) ou le cycliste (Kleiner et Spengler, 1976). Toutefois, quand les vitres sont baissées, l'effet tampon du véhicule disparaît et il est alors exposé à des concentrations plus élevées (Brice et Roesler, 1966; Haagen-Smit, 1966).

Dans les résidences et les bureaux, les concentrations de CO suivent, avec un décalage, les concentrations extérieures et on n'y observe pas certains des pics les plus aigus (General Electric, 1972; Schaplowsky et al., 1974; Yocum et al., 1971). Néanmoins, le CO diffère de plusieurs polluants en ce sens qu'il a peu tendance à être absorbé par les murs et les immeubles, de sorte que l'équilibre entre l'air intérieur et l'air extérieur peut être atteint relativement vite. Les concentrations intérieures peuvent dépasser les concentrations de l'air ambiant si un des occupants est un fumeur ou s'il y a sur place d'autres sources d'oxyde de carbone comme poêles, réchauds ou s'il y a fuite de CO provenant d'un garage contigu (Bensen et al., 1972; General Electric Company, 1972).

4.2.2. Fumée de tabac

Puisque la fumée de tabac se forme par combustion lente, il n'est pas surprenant qu'elle contienne une concentration relativement élevée de CO (Dudley, 1888, Gettler et Mattice, 1933). Dudley, (1888) s'est rendu compte que même si c'est du CO_2 qui se forme lorsque l'air passe au travers du foyer de combustion, les résidus de charbon ardent réduisent le CO_2 en CO. C'est Wahl, (1899) qui, le premier, détermina la teneur en CO de la fumée de pipe et de cigare et mesura des pressions partielles de 2,3 et 6,2 kPa respectivement. Armstrong, (1922) a émis l'hypothèse que le degré de compacité du tabac et la vitesse à laquelle on fume modifie la pression de CO (0,9 à 1,2 kPa pour les cigarettes, 1,1 kPa pour les pipes et 5,8 kPa les cigares). Ces données montrent des concentrations globales pour les cigarettes et les pipes assez faibles par rapport aux données d'études plus récentes.

Bien que Baumberger, (1923) parle de la fumée du foyer de combustion, c'est Bogen, (1929) qui introduisit les termes, maintenant acceptés, de "courant principal" pour la fumée qui passe à travers la cigarette et de "courant secondaire" pour la fumée qui s'échappe par le bout allumé de la cigarette. Aujourd'hui, l'expression "courant secondaire" englobe aussi la fumée qui s'échappe par le bout non allumé de la cigarette entre chaque aspiration (Wynder et Hoffmann, 1967) et le petit volume qui se diffuse à travers le papier de la cigarette (Hoegg, 1972). Le fumeur moyen de cigarettes aspire une

bouffée de 35 mL de fumée primaire dans un intervalle de 2 secondes, à une fréquence d'une bouffée par minute (Guillerm et al., 1972; Mumpower, Lewis et Touey, 1962), ce qui est comparable à une exposition à 40-50 Pa de CO pendant la période où on fume la cigarette (environ 6 minutes).

Les premières analyses sur la fumée de cigarette exigeaient un échantillon de 100 mL; il fallait donc brûler plusieurs cigarettes (Osborne, Adamek et Hobbs, 1956). Toutefois, la chromatographie en phase gazeuse (colonne de tamis moléculaire) a permis le dosage du CO dans une seule bouffée. Mumpower et al., (1962) ont trouvé une pression minimale de CO dans la troisième bouffée d'une cigarette grand format sans bout filtre (3,1 kPa), une valeur intermédiaire (4,4 kPa) dans la huitième bouffée et une valeur maximale dans la treizième bouffée (5,0 kPa). La concentration moyenne de CO augmente avec le volume de la bouffée, les valeurs correspondantes pour une bouffée de 60 mL étant 4,8 kPa, 5,3 kPa et 7,7 kPa. On a comparé la quantité de CO produite par 15 marques commerciales de cigarettes. On n'a pas trouvé de différence marquée entre des cigarettes avec ou sans filtre ni entre des cigarettes format régulier et des cigarettes grand format pour un mégot de longueur normalisée. Toutefois, la quantité de CO produite par bouffée a tendance à être plus élevée pour les cigarettes format régulier que pour les cigarettes grand format pendant les premières bouffées (Newsome et Keith, 1965; Robinson et Forbes, 1975).

Hoffman et Wynder (1972) ont fait des recherches sur les différences de composition entre la fumée des cigarettes, des cigares et des "petits" cigares qui venaient d'être introduits sur le marché. Pour ces trois produits, on a utilisé une machine à fumer afin d'obtenir une bouffée de 35 mL d'une durée de 2 secondes toutes les minutes; il est cependant douteux que le cigare puisse se fumer de cette façon. La pression de CO dans la fumée du courant principal d'une marque de petits cigares (5,3 kPa) se comparait à celle de la fumée d'une cigarette (4,5 kPa). Toutefois, la fumée d'une autre marque de petits cigares et celle d'un cigare ordinaire de petites dimensions ont révélé des fortes teneurs en CO, soit respectivement 11,1 kPa et 7,7 kPa. La concentration de CO dans la fumée du courant secondaire de cigarette est en moyenne 4,7 fois supérieure à celle de la fumée du courant principal (Bridge et Corn, 1972; Hoegg, 1972).

Ces chiffres ont plusieurs interprétations importantes pour le contrôle de la qualité de l'air. Premièrement, la quantité de CO provenant des produits du tabac qu'absorbe le fumeur moyen est beaucoup plus grande que la quantité qu'il tire de l'atmosphère urbaine. De fait, dans la plupart des cas, la contamination atmosphérique ne fait, tout au plus, que retarder l'élimination du CO provenant du tabac. Deuxièmement, le grand

fumeur est partiellement adapté à l'intoxication oxycarbonée et sa réponse à l'administration d'une dose expérimentale de CO peut être différente de celle d'un non-fumeur. Malheureusement, plusieurs protocoles expérimentaux ne font pas la distinction entre fumeurs et non-fumeurs. Enfin, l'accumulation de fumée de cigarette dans une pièce mal aérée ajoute beaucoup de CO à la quantité normale que l'on trouve en milieu urbain (Sebbem et al., 1977).

La fumée qui se trouve dans des endroits fermés se compose de la totalité de la fumée du courant secondaire et d'une partie de la fumée du courant principal qui n'a pas été absorbée dans la bouche ou les poumons des fumeurs. Le degré d'exposition des non-fumeurs dépend de la proximité des fumeurs, de la quantité et du genre de fumée produite, du volume de la pièce, de l'aération de la pièce et de tout obstacle qui pourrait gêner l'aération de la pièce (Steinfeld, 1972). La technique de fumerie influe à la fois sur la composition de la fumée exhalée et sur la proportion de fumée de courant secondaire que produit la cigarette. Dans une pièce de la grandeur d'un bureau, un fumeur de cigarettes peut produire une concentration moyenne de CO de 1 Pa (Harke, 1970), bien que les concentrations tout près du fumeur soient plus élevées (de 2 à 3 Pa) (Dublin, 1972). On a observé des concentrations de CO allant de 3 à 5 Pa lorsqu'il y avait 21 fumeurs de cigarettes ou 9 fumeurs de cigares dans une salle de conférence fermée (Harke, 1970; Russell, Cole et Brown, 1973). Dans une salle contenant le même nombre de fumeurs, mais modérément aérée, la concentration de CO n'a atteint que 1 Pa (Harke, 1970); on a observé des concentrations encore plus faibles dans le cas de fumeurs de pipes. Quoi qu'il en soit, l'aération des immeubles publics n'est pas toujours suffisante et on a enregistré des concentrations de CO attribuables à l'accumulation de fumée de cigarette allant jusqu'à 3,7 Pa (Sebben, Pimm et Shephard, 1977).

5. EXPOSITION

5.1 Taux sanguins de carboxyhémoglobine dans l'ensemble de la population

Des expositions à des concentrations maximales de CO que déterminent les instruments physiques peuvent avoir une importance du point de vue biologique. Toutefois, le CO est émis de façon intermittente par de multiples sources, toutes ces sources étant en mouvement et produisant des quantités très variables de polluants. Pour cette raison, il est impossible de calculer précisément la dose cumulative à laquelle une personne est exposée lorsqu'elle se déplace dans une ville. La stabilité relative de la carboxyhémoglobine (HbCO) fournit une façon biologique d'évaluer le total des expositions, du moins chez le non-fumeur (Stewart et al., 1973a). Ces données sont un indice de l'exposition cumulative pour plusieurs heures, bien que les taux de HbCO peuvent varier de jour en jour. On exprime habituellement les résultats sous forme de pourcentage de saturation de l'hémoglobine en circulation. Gettler et Mattice (1933) effectuèrent les premiers dosages de la HbCO dans le sang. Leurs valeurs de 1,8 ± 1,2% pour dix-huit habitants de New York et de 1,2 ± 1,0% pour douze "ruraux" n'étaient "pas aussi faibles que les valeurs prévues". Ils n'étaient pas au courant de la production endogène de CO, déclarant qu'idéalement, le sang d'un individu normal ne devrait pas contenir d'oxyde de carbone (Gettler et Mattice, 1933). On a établi qu'il y avait une corrélation étroite entre des taux élevés de HbCO et l'habitude de fumer. Hanson et Hastings (1933) ont confirmé cette hypothèse, comme d'ailleurs plusieurs autres études subséquentes (Curphey, Hood et Perkins, 1965; Goldsmith et Landaw, 1968; Gothe et al., 1969; Longo, 1970; McIlvaine, Nelson et Bartlett, 1969; Ringold et al., 1962; Rode et Shephard, 1971; Stewart et al., 1973a; Wright et Shephard, 1978a).

L'emplacement géographique influe sur le taux de HbCO des citadins (Gettler et Mattice, 1933). De fortes densités d'automobiles engendrent des degrés élevés de saturation de HbCO (Rode et Shephard, 1971; Rode et Shephard, 1973; Stewart et al., 1973a; Wright, Randell et Shephard, 1973). À Chicago et à Los Angeles, les trois quarts des donneurs de sang non-fumeurs présentaient des degrés de saturation de HbCO supérieurs à 1,5%, tandis qu'à Milwaukee, seulement 26% dépassaient cette valeur. Dans les petits centres urbains, les valeurs étaient encore plus faibles. Dans les États du Vermont et du New Hampshire, seulement 18% des gens testés présentaient des taux de HbCO supérieurs à 1,5% de saturation (Stewart et al., 1973a). Kahn et al., (1974) ont conclu que le CO de l'air ambiant ajoutait peu aux effets attribuables à l'habitude de fumer et à la profession. Par contraste, 17% des non-fumeurs urbains vivant près de London, Ontario, avaient des taux de HbCO supérieurs à 1,0% de saturation (Wright et Shephard, 1978b). Les taux de

HbCO chez les non-fumeurs masculins étaient presque deux fois supérieurs à ceux des non-fumeuses (DeBruin, 1967; Rode et Shephard, 1971). La raison probable: les hommes devaient travailler ou conduire dans des endroits pollués, ce qui ne devait pas être le cas des femmes (Wright, 1976).

Chez les mères non-fumeuses, le taux moyen de HbCO eut varier entre 0,4 et 2,6% de saturation, alors que les taux moyens de HbCO chez les foetus variaient de 0,7 à 2,5% de saturation (Longo, 1970). Pour n'importe quel taux donné d'exposition, le taux de HbCO du foetus peut être supérieur à celui de la mère (Longo et Hill, 1977). Les taux normaux de HbCO des femmes enceintes étaient aussi élevés par rapport à d'autres non-fumeurs. Ce fait est dû en partie à une production d'environ deux fois plus grande de CO (0,9 mL/heure^{-1}) attribuable à des facteurs comme une augmentation de la masse des globules rouges, une production endogène de CO chez le foetus et une augmentation du catabolisme des hèmes associé à des taux plasmatiques élevés de progestérone (Delivoria-Papadopoulos, 1973; Delivoria-Papadopoulos, Coburn et Forster, 1974).

5.2 Taux sanguins de carboxyhémoglobine chez les fumeurs

La manière de fumer peut avoir un grand effet sur les taux de HbCO. Grâce au phénomène d'adaptation à l'exposition au CO, le fumeur peut avoir une tolérance plus grande que le non-fumeur au CO ambiant. Malheureusement, de nombreuses expériences ne font pas la différence entre fumeurs et non-fumeurs. Pour ce faire, il faut habituellement procéder à des mesures minutieuses de la HbCO du sang puisque de 10 à 30% des fumeurs donnent des renseignements erronés sur leur habitude de fumer.

Les auteurs de deux lettres qui n'auraient pas été contre-vérifiées, adressées à une revue médicale (Hickey, Clelland et Boyce, 1973; Hickey et al., 1974), ont suggéré que l'augmentation des taux de HbCO chez les fumeurs de cigarettes était déterminée par leur constitution. Il semble incroyable que la constitution soit un des principaux facteurs influant sur les taux de HbCO observés pour une exposition donnée de CO. Toutefois, la constitution d'une personne a jusqu'à un certain point une influence sur sa façon de fumer et la quantité de tabac qu'elle consomme. En outre, des facteurs génétiques peuvent aussi modifier la structure de l'hémoglobine et ainsi modifier la stabilité du lien entre le CO et l'hémoglobine.

L'absorption de CO à travers la membrane alvéolaire est relativement lente et la quantité de CO qui peut être absorbée à travers la muqueuse linguale est relativement faible. Par contre, les fumeurs absorbent une proportion importante du CO produit, même s'ils disent qu'ils n'avalent pas la fumée (Wald et Smith, 1974). Dudley, (1888) a

noté que le CO provenant de la fumée de tabac qui entrait dans les poumons passait dans la circulation sanguine. Amerson, (1907) a ajouté que la fumée de cigares et de pipes était si "forte" qu'elle ne "pouvait pas" être inhalée. Hartridge, (1920) s'est servi d'un spectroscope d'inversion (Hartridge, 1912a) pour démontrer la présence de HbCO dans le sang des fumeurs habituels, toutefois, la méthode qu'il a employée n'était pas assez sensible pour donner des résultats uniformes. Selon Dixon, (1921), le sang d'un "inhaleur de fumée de cigarette" pouvait contenir jusqu'à 5% de HbCO. Baumberger, (1923) a comparé la concentration de CO dans la fumée inhalée et dans la fumée aspirée, mais non inhalée. Il a calculé qu'en moyenne 61% du CO inhalé était retenu dans les poumons. Ces valeurs s'accordent avec la valeur de 56% de rétention obtenue par Haldane, (1895b) pour des mélanges air/CO, avec la valeur de 53% obtenue plus récemment par les laboratoires de la fonction pulmonaire (Comroe et al., 1970; Shephard, 1958) et avec la valeur de 54% mentionnée pour l'absorption de CO provenant de la fumée de cigarette (Dalhamn, Edfors et Rylander, 1968). Les résultats de Bokhoven et Niessen, (1961) (de 82 à 87% du CO inhalé est absorbé) ne concordent pas avec les résultats des études précitées. Cependant, ces écarts de résultats peuvent s'expliquer par le manque de normalisation de la profondeur et de la durée de l'inhalation. Dalhamn et al., (1968) ont estimé que 3% du CO du courant principal est retenu au niveau de la bouche.

Pour ce qui est du taux moyen de HbCO observé chez les fumeurs, les diverses valeurs signalées concordent bien entre elles; parmi ces valeurs mentionnons 4,7 ± 1,7% de saturation chez les débardeurs juste avant le début du travail (Goldsmith et Landaw, 1968), 3,5 ± 1,2% chez les agents de police de Stockholm (Suède) (Göthe et al., 1969), 5,3 ± 1,3% chez les donneurs de sang fumant entre un demi et deux paquets de cigarettes par jour (Stewart et al., 1973a), 4,7 ± 0,8% chez les policiers (Wright et Shephard, 1978a) et 4,9 ± 2,0% chez les résidents masculins de London, Ontario (Wright et Shephard, 1978b). Les taux les plus élevés (7,6 ± 2,3% de saturation) ont été observés chez les grands fumeurs de sexe masculin se présentant à un centre de sevrage tabagique (Delarue, 1973; Rode, Ross et Shephard, 1972). Toutes les études précitées, plus celles de Buchwald (1969a), Curphey et al., (1965) et Ringold et al., (1962) ont révélé des taux de HbCO supérieurs à 7% chez les personnes qui fumaient entre un et demi et deux paquets de cigarettes par jour. Pour les personnes qui fument entre un demi et un paquet par jour, les valeurs moyennes varient entre 3 et 4% de saturation; il en va de même pour les fumeurs de cigares et de pipes. Puisque la charge de CO provenant de cigarettes n'est pas complètement éliminée en 24 heures (Rode et Shephard, 1971), les taux de HbCO chez les sujets qui n'ont pas fumé le jour du test diminuent et tendent vers la valeur du taux observé chez les non-fumeurs, sans toutefois l'atteindre.

Des tabacs différents produisent de la fumée de compositions différentes (Hoffman et Wynder, 1972; Munro, 1964; Osborne et al., 1956). Russell et al., (1973) ont trouvé que l'augmentation des taux de HbCO dans le sang était plus grande après avoir fumé une cigarette "non douce" qu'après avoir fumé une cigarette "extra douce" à bout filtre. Ils ont donc proposé que la teneur de CO des cigarettes soit indiquée à côté des teneurs en goudron et en nicotine. Les taux de HbCO varient beaucoup entre les sujtets (de 2,2% à 21,8%), ce qui laisse supposer l'influence d'autres variables, y compris, sans doute, l'état de la fonction pulmonaire (Cohen et al., 1971b).

Le caractère général des résultats de Russell et al., (1973a) a soulevé des controverses puisque les sujets de son expérience ont tous fumé au même rythme contrôlé (Ashton et Watson, 1970). Ashton et Telford, (1973) ont émis l'hypothèse que les sujets pouvaient inconsciemment modifier leur rythme d'aspiration pour avoir une dose donnée de nicotine. Ainsi, en fumant des cigarettes à faible teneur en nicotine, ils pouvaient produire plus de CO qu'en fumant des cigarettes à forte teneur en nicotine. Russell et al., (1973b) ont confirmé que les fumeurs habituels arrivent à "ajuster" leur absorption de nicotine. La cigarette la plus "sûre" pourrait donc être celle qui a une teneur relativement élevée en nicotine, mais une concentration faible de goudron et de CO. Toutefois, Wright et al., (1974) ont observé que chez les fumeurs occasionnels, l'augmentation de HbCO dans le sang était plus élevée pour les cigarettes à forte teneur en nicotine que pour les cigarettes à faible teneur. Par conséquent, la cigarette la plus "sûre" pour les fumeurs occasionnels serait une cigarette dont la teneur est faible en goudron et très faible en nicotine. Les résultats de Russell et al., (1973a) et ceux de Wright et al., (1974) laissent supposer que les femmes réagissent différemment des hommes en ce qui concerne l'habitude de fumer la cigarette. On a conseillé aux fumeurs de cigarettes d'opter pour la pipe ou le cigare, s'ils n'étaient pas capables de cesser de fumer. Malheureusement, les anciens fumeurs de cigarettes continuent souvent d'inhaler la fumée de la pipe ou du cigare (Castleden et Cole, 1973).

5.3 Taux sanguins de carboxyhémoglobine chez les populations exposées professionnellement

Sauf certaines exceptions notables, les taux de HbCO atteints chez les non-fumeurs exposés professionnellement sont inférieurs aux taux observés chez les grands fumeurs ne subissant pas d'exposition professionnelle.

Le plus souvent, les problèmes surviennent lorsque le CO est un constituant du produit industriel fini. Il peut y avoir une fuite de CO, une mauvaise installation de l'équipement ou une ventilation insuffisante (Grut, 1949). L'affinage du minerai de fer dans les hauts fourneaux produit habituellement environ 6 tonnes de gaz (26 kPa comme pression partielle de CO) pour chaque tonne de fer produit (Davies et al., 1965). Ainsi, même dans

des conditions "normales" de travail, les non-fumeurs faisant partie du personnel des hauts fourneaux ont des taux de HbCO variant entre 2,3 et 14,9% de saturation (Davies et al., 1965; Farmer et Crittenden, 1932; Jones et Walters, 1962). Grut, (1949) dresse la liste de plusieurs autres procédés industriels où il peut y avoir de fortes concentrations de CO: moulage, soudage, séchage ou préchauffage, nettoyage des chaudières, ramonage des cheminées et transport du coke chaud ou du mâchefer. Stewart et al., (1973b) ont trouvé des concentrations de HbCO supérieures à 2% pour les groupes professionnels s'occupant de véhicules, traitement du métal, traitement chimique, traitement de la pierre et du verre, impression, soudage, assemblage électrique, travail de réparation et certains genres de travaux graphiques.

L'exposition professionnelle au CO peut manifestement être le résultat d'une inhalation des gaz d'échappement de véhicules. Une des premières études sur le sujet a révélé des taux de HbCO de 5 à 13% chez des policiers patrouillant les districts commerciaux les plus embouteillés de Philadelphie (Wilson et al., 1926). Des études subséquentes portant sur des agents de police (DeBruin, 1967; Göthe et al., 1969; Moureu, 1964; Wright et Shephard, 1978a) et sur des chauffeurs de taxi et de camion de livraison qui ne fumaient pas (DeBruin, 1967; Jones, Commins et Cernik, 1972), n'ont pas révélé de taux de HbCO supérieurs à 5% de saturation; de fait, les valeurs observées étaient en général assez faibles (2,3 ± 0,4% de HbCO), ne montrant que de légères augmentations au cours de leur poste de travail (+ 0,3% de HbCO), ce qui laisse supposer que dans ces études, les travailleurs n'étaient pas exposés à une circulation intense aussi souvent qu'on ne l'avait pensé (Wright et Shephard, 1978a). Les inspecteurs de véhicules passent des heures de travail à proximité de moteurs tournant au ralenti. Hofreuter et al., (1962) ont comparé les taux moyens de HbCO de deux groupes d'inspecteurs de véhicules, non-fumeurs et fumeurs. Ils ont trouvé qu'il était impossible de faire la distinction entre les deux groupes après le travail (taux de saturation de 3,4% et 3,8% respectivement). Cohen et al., (1971a) ont observé qu'à la fin des heures de travail, les taux de HbCO de douaniers américains, non-fumeurs et fumeurs, avaient augmenté de façon importante par rapport aux taux observés avant les heures de travail; ces taux étaient respectivement passés de 1,5 à 4,8% de saturation et de 3,6 à 6,4%. Les augmentations de HbCO sont plus grandes lorsque le contrôle de véhicules se fait à l'intérieur, comme dans les garages de stationnement (Buchwald, 1969a; Ramsey, 1967), les cales de navires (Breysse et Bové, 1969; Gibbs, et al., 1973), les wagons couverts (Hall et al., 1957), les roulottes (Linch et Pfaff, 1971) et les salles fermées d'entrepôts (Bloomfield, 1957; Hall et al., 1957; Linch et Pfaff, 1971). Comme c'est le cas lorsqu'on effectue la réparation de

véhicules dans des garages (Bloomfield et Isbell, 1928; Buchwald, 1969b; Ciampolini, 1933; Henderson et Haggard, 1923; Katz et Frevert, 1928), une mauvaise ventilation et un volume restreint constituent les principales causes d'accumulation de CO. Ces principes s'appliquent aussi aux patinoires couvertes. Lorsqu'il refait la surface de glace, le manipulateur peut s'exposer et exposer les joueurs et le public à des concentrations de CO dépassant 5 Pa (D.E. Anderson, 1971; Johnson et al., 1975).

6. ABSORPTION, MÉTABOLISME, DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

6.1 Réactions cellulaires de l'oxyde de carbone

6.1.1 Hémoglobine

L'oxyde de carbone se combine au protohème, un complexe ferreux de la protoporphyrine IX dans la molécule de l'hémoglobine. Le site de fixation est le même que pour l'oxygène, mais l'affinité de l'oxyde de carbone pour le pigment est beaucoup plus grande (Antonini, 1967; Perutz, 1970; Roughton, 1964; 1970; Rodkey et al., 1974). On peut virtuellement superposer les deux courbes de dissociation de l'hémoglobine si on tient compte de leurs affinités respectives (Douglas, Haldane et Haldane, 1912; Joels et Pug, 1958), conformément à l'équation de Haldane:

$$\frac{(HbCO)}{(HbO_2)} = M \frac{P_{CO}}{P_{O_2}}$$

où HbCO et HbO_2 représentent les quantités d'oxyde de carbone et d'oxygène liées à l'hémoglobine, P_{CO} et P_{O_2} représentent les pressions partielles respectives et M, le coefficient d'affinité.

On peut représenter les réactions entre l'oxygène et l'hémoglobine (Adair, 1925) et les réactions analogues entre l'oxyde de carbone et l'hémoglobine (Holland, 1969a,b; Kernohan, 1961) par les quatre réactions consécutives du type:

$$Hb_4 + O_2 \underset{K_1}{\overset{K'_1}{\rightleftharpoons}} Hb_4O_2$$

$$Hb_4O_2 + O_2 \underset{K'_2}{\overset{K'_2}{\rightleftharpoons}} Hb_4O_4$$

$$Hb_4O_4 + O_2 \underset{K_3}{\overset{K'_3}{\rightleftharpoons}} Hb_4O_6$$

$$Hb_4O_6 + O_2 \underset{K_4}{\overset{K'_4}{\rightleftharpoons}} Hb_4O_8$$

La constante d'équilibre M dépend de la grandeur des diverses constantes de réaction, en particulier de celles de la quatrième réaction:

$$M = \frac{l'_4 \cdot k_4}{K'_4 \cdot l_4}$$

où l'_4 et l_4 représentent les constantes correspondantes de la quatrième réaction pour la fixation de l'oxyde de carbone. Les constantes de vitesse de combinaison du CO sont de 5 à 6 fois plus petites environ que celles de l'oxygène, mais les constantes de dissociation sont 1800 fois plus petites que celles de l'oxygène (Forster, 1969a).

En présence d'un mélange d'oxygène et d'oxyde de carbone, l'effet net sur la courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine est un déplacement vers la gauche, avec une forme plus hyperbolique similaire à la courbe de la myoglobine. Il y a réduction des pressions d'oxygène dans les tissus pour une teneur donnée en oxygène (Haldane et Priestley, 1935; Roughton et Darling, 1944), la valeur de la P_{50} baissant de 3,56 à 3,09 kPa (Mulhausen et al., 1968). Ce phénomène est dû à une élimination des sites de fixation à faible concentration de la courbe de dissociation de l'hémoglobine plutôt qu'à un changement plus fondamental dans la molécule de l'hémoglobine. Les patients souffrant de drépanocytose semblent particulièrement vulnérables au déplacement de la courbe de dissociation de l'oxygène lorsqu'ils sont exposés au CO (Cameron et al., 1972).

Pour un changement donné, induit par le CO, dans le degré de saturation en oxygène du sang veineux, la diminution du transport de l'oxygène est beaucoup plus grande que la diminution à laquelle on pourrait s'attendre dans le cas d'une anémie équivalente et on a suggéré que l'hypoxie tissulaire résultante est suffisamment grave pour pouvoir être la cause des lésions vasculaires observées chez plusieurs fumeurs (Åstrup, Kjeldsen et Wanstrup, 1967). On pourrait évidemment considérer ce fait comme important lorsqu'il s'agit de fixer les critères de qualité de l'air, mais les expériences originales ont été faites à partir d'expositions à de fortes concentrations de CO (30% de HbCO). D'autres expériences à long terme sur des animaux ont montré des anomalies dans les électrocardiogrammes, une dilatation ou une hypertrophie du coeur, une nécrose et une dégénérescence musculaire, une infiltration de la membranne basale de l'épithélium par des cellules et des substances lipidiques (Ehrich et al., 1944; Kjeldsen et al., 1974; Lindenberg et al., 1961; Lewey et Drabkin, 1944; Penney et al., 1974; Stender et al., 1977; Thomsen, 1974; Thomsen et Kjeldsen, 1974; Tumasonis et Baker, 1972; Webster et al., 1968). Toutefois, à une exception près peut-être (Lindenberg et al., 1961), on a exposé des animaux à de très fortes concentrations de CO (pression partielle supérieure à 10 Pa) pendant

plusieurs mois et les pourcentages de HbCO mesurés variaient entre 10 et 20%. Ces résultats peuvent avoir une certaine utilité dans des études portant sur l'habitude de fumer la cigarette, mais ne permettent pas de fixer les critères de qualité de l'air.

Contrairement à la situation habituelle en altitude, quelques auteurs n'ont constaté aucune preuve de l'adaptation à l'hypoxie induite par le CO au moyen d'une modification des propriétés de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine (Maulhausen, Åstrup et Mellemgaard, 1968). D'autres ont observé des modifications, induites par le CO, dans le 2,3-diphosphoglycérate.

Quelques auteurs ont trouvé une variation de M avec le pH (Allen et Root, 1955a; Joels et Pugh, 1958), les valeurs passant de 180 environ à un pH plasmatique de 7,15 à un maximum de 230 à un pH de 7,35 et tombant ensuite à 140 à un pH de 7,70. D'autres n'ont pas observé de changement avec le pH (Douglas et al., 1912; Rodkey, O'Neal et Collison, 1969), la pression de l'oxygène (Douglas et al., 1912) ou les taux de 2,3- DPG (Benesch et Benesch, 1967), bien qu'il soit admis que le rapport d'affinité est modifié par la température et par une exposition à la lumière (Gibson et Ainsworth, 1957). Il varie aussi selon les différents segments de la courbe de dissociation de l'oxygène (Roughton, 1970).

6.1.2 Myoglobine

L'affinité de l'oxyde de carbone pour les composés intracellulaires est habituellement donnée par le coefficient de partage de Warburg, "K", qui représente le rapport de l'oxyde de carbone sur l'oxygène nécessaire pour obtenir une saturation de 50% d'oxyde de carbone; il s'agit essentiellement de la réciproque de M.

Le coefficient de Warburg pour la myoglobine varie entre 0,05 (Millikan 1939) et 0,025 (Coburn et al., 1971; Coburn et al., 1973; Luomanmaki, 1966; Rossi-Fanelli et Antonini, 1958). L'élévation de la carboxymyoglobine suit, avec un décalage, l'élévation de la carboxyhémoglobine (Godin et Shephard, 1972). Dans des conditions normales d'équilibre dynamique, les saturations des pigments sanguins et musculaires deviennent égales (Coburn et al., 1973), mais l'hypoxie peut augmenter de 1,0 à 3,0 environ le rapport de saturation de l'oxyde de carbone pour la myoglobine/hémoglobine, et ce, tant dans le muscle cardiaque (Coburn et al., 1973) que dans les muscles squelettiques (Coburn et Mayers, 1971). Ainsi, à mesure que baisse la pression artérielle de l'oxygène, le CO passe du sang au muscle (Coburn et al., 1973; Luomanmaki, 1966). La pression de l'oxygène est habituellement un peu plus faible dans les tissus cardiaques (0,5-0,8 Pa) que dans les muscles squelettiques (0,8-1,1 Pa). Dans le coeur, un pourcentage de 10% de HbCO dans le sang peut entraîner un pourcentage de 30% de saturation en CO de la myoglobine. Les

conséquences fonctionnelles de la saturation en CO de la myoglobine restent incertaines, bien que l'on sache que la myoglobine fournit une réserve temporaire d'oxygène pour un travail intense de courte durée et facilite aussi la diffusion de l'oxygène dans les fibres musculaires (Wilks, 1963).

6.1.3 Cytochromes

D'aucuns ont avancé que la combinaison de l'oxyde de carbone avec les divers cytochromes a peu d'importance aux pressions de CO habituellement observées (Root, 1965). C'est probablement vrai pour les valeurs à l'équilibre, mais si une grande quantité de CO est administrée d'un seul coup, la vitesse limité de réaction avec l'hémoglobine peut permettre temporairement au CO de passer dans les pigments tissulaires (Goldbaum, 1977). Dans certaines expériences sur des animaux montrant un tel effet, les chercheurs avaient utilisé des concentrations de CO allant jusqu'à 10 kPa.

L'état final des pigments tissulaires dépend non seulement des pressions partielles de CO, mais aussi de la pression partielle intracellulaire d'oxygène. Certains travaux basés sur la fixation d'oxyde de carbone par la myoglobine, avec emploi de micro-électrodes polarographiques, montrent une pression intracellulaire d'oxygène de 0,53 à 0,80 kPa (Coburn et al., 1973; Kessler et al., 1973; Whalen, 1971); toutefois à certains endroits dans la cellule, les pressions peuvent être plus faibles (Shephard, 1977), surtout en présence de carboxyhémoglobine. Des mesures des pressions péritonéales de CO chez le lapin ont démontré des valeurs égalant 42 à 69% des valeurs des gaz alvéolaires (Göthert et al., 1970).

Le coefficient de Warburg pour le cytochrome a_3 varie de 2 à 30 (Ball, Strittmatter et Cooper, 1951; Coburn, 1977). Les premiers chercheurs ont estimé que la pression de CO nécessaire pour produire 50% de saturation de la "cytochrome-oxydase" (un mélange de cytochrome a et de cytochrome a_3) variait entre 21 et 29 Pa (Gibson et Greenwood, 1964; Wald et Smith, 1974). L'interprétation des résultats est compliquée, car la plupart des mesures ont été faites à 25°C plutôt qu'à 37°C. Avec 5% de carboxyhémoglobine, la P_{CO} calculée dans les tissus est d'environ 0,27 Pa, de sorte que dans le pire des cas (K pour le cytochrome a_3 = 2) la pression de l'oxygène dans les mitochondries doit baisser à 0,13 Pa pour qu'il y ait une fixation de 50% (Longo, 1977). Le CO ne se combine essentiellement qu'avec la forme réduite du cytochrome a_3. Une élévation de la carboxyhémoglobine jusqu'à 10% ou une hypoxie tissulaire grave (inférieure à 0,13 Pa) donnerait une importance physiologique à la fixation, bien que la consommation d'oxygène ne soit pas modifiée par une inhibition de 50% de cette enzyme (Forster, 1969a).

Le coefficient de Warburg pour le cytochrome P-450 varie entre 0,2 et 5,0; le système semble sensible à l'oxyde de carbone lorsque le transport des électrons est rapide, mais il devient presque réfractaire au CO lorsque le transport des électrons est lent (Estabrook, Franklin et Hildebrandt, 1970). Parmi les observations montrant une détérioration des fonctions, mentionnons une diminution du métabolisme hépatique du 3-OH-benzo-alpha-pyrène chez les rats exposés à 6 Pa de CO (Rondia, 1970), et une diminution du catabolisme de l'hémoglobine-haptoglobine chez les chiens ayant 10-12% de carboxyhémoglobine (Coburn et Kane, 1968). Cependant, on ne sait pas encore jusqu'à quel point les tissus peuvent compenser l'empoisonnement des enzymes redox par une augmentation de l'irrigation sanguine; cette compensation semble probable dans les conditions de repos, mais il se peut qu'elle ne soit pas possible pendant un exercice violent. La chute de la pression de l'oxygène dans les tissus au cours de l'intoxication oxycarbonée constitue un argument réfutant tout effet cellulaire important (Weiss et Cohen, 1974; Zorn, 1972).

L'oxyde de carbone peut théoriquement réagir avec la forme réduite d'autres enzymes protéiques contenant un hème, y compris la catalase et la peroxydase. Toutefois en pratique, il est extrêmement improbable que cette réaction se produise puisque ces composés ne sont normalement pas présents sous une forme réduite dans l'organisme.

6.2 Production endogène de carboxyhémoglobine

Dans des conditions normales, le non-fumeur urbain a un taux sanguin de carboxyhémoglobine de 1% environ (Coburn, Forster et Kane, 1965; Rode et Shephard, 1971). Environ la moitié de cette charge est attribuable à la production endogène de CO (Sjöstrand, 1949 et 1951) que l'on estime à 0,41 $mL \cdot h^{-1}$ (Coburn, Blakemore et Forster, 1963; Luomanmaki, 1966), ou à 5-10 x 10^{-3} $mL \cdot kg^{-1} h^{-1}$ (Delivoria-Papadopoulos, Coburn et Forster, 1974; Lynch et Moede, 1972). Plus des trois quarts du CO endogène proviennent de l'atome de carbone de l'alpha méthène de l'hème (Coburn et al., 1967) et se forment au cours de la dégradation des érythrocytes (Coburn, Williams et Forster, 1964; Lundwig et Blackemore, 1957; Sjöstrand, 1952a,b). Le processus est accentué par le jeûne (Mercke et al., 1975), l'administration de drogues comme le phénobarbital et la diphénylhydantoïne (Coburn, 1970), la grossesse (Longo et al., 1967), l'élévation de progestérone plasmatique (Delivoria-Papadopoulos et al., 1974), les plongées simulées produisant une saturation (Rodkey et al., 1974) et les maladies hémolytiques (Coburn et al., 1966); Enger, Rodkey et Krill, 1971; Sjöstrand, 1949).

Le catabolisme des enzymes hépatiques contenant un hème est une autre source de CO endogène (Coburn, 1973). L'exposition au chlorure de méthylène constitue une source industrielle possible; ce composé est absorbé et oxydé en CO dans l'organisme (Ratney,

Wegman et Elkins, 1974). Le renouvellement ("turn over" des auteurs anglo-saxons) de la myoglobine est lent et pour cette raison, elle ne contribue probablement pas beaucoup à la production de CO endogène (Forster, 1969b).

6.3 Absorption et distribution

Presque tout le CO de l'organisme est emmagasiné par combinaison avec les pigments contenant un hème (Coburn, 1967), à peu près 80% étant lié à l'hémoglobine, 15% à la myoglobine et jusqu'à 5%, à d'autres composés contenant un hème (en particulier dans le foie). Comme on l'a dit, l'hypoxie favorise l'accumulation de CO dans la myoglobine au détriment de l'hémoglobine (Coburn et Mayers, 1971).

La vitesse de formation de la carboxyhémoglobine du sang est relativement lente et puisque l'on n'est habituellement exposé à de fortes pressions de CO que durant quelques minutes (par exemple, lorsque l'on traverse un tunnel), la vitesse d'absorption est un facteur important à considérer lors de l'établissement des concentrations acceptables. Malheureusement, les données disponibles ont été obtenues à partir de groupes de sujets relativement petits, en utilisant des techniques dont le contrôle laissait à désirer, de sorte que les résultats finals diffèrent beaucoup entre chercheurs. La plupart des études ont été menées dans des conditions de repos et il n'y a pas de données sur les exercices intenses (lorsque l'absorption de CO se fait le plus rapidement).

Il est bien connu que la formation de la HbCO dépend grandement du volume de l'air respiré par rapport à la masse de l'organisme (et ainsi du volume sanguin) (Haldane, 1895a; Henderson et Haggard, 1921). Dans des conditions de repos, l'organisme ne retient que la moitié de la dose respirée environ (Forbes, Sargent et Roughton, 1945; Haldane, 1895a), en raison des effets de l'espace mort et de la contre pression à l'interface alvéolaire-capillaire. Au cours d'un exercice léger, la rétention initiale demeure environ 50%, mais au cours d'un exercice plus intense (environ 100 watts, la fréquence cardiaque étant de 135 pulsations $\cdot min^{-1}$), seulement 40% du CO est retenu (Forbes, 1970; Lilienthal et Pine, 1946). Le taux d'absorption est aussi réduit par une élévation de la contre pression dans les capillaires pulmonaires quand le sujet a absorbé plus du tiers de la quantité à l'équilibre (Forbes et al., 1945; Haldane, 1895a). Enfin, chez les sujets plus âgés, il peut être nécessaire de tenir compte d'une baisse de la capacité de diffusion pulmonaire due à l'emphysème (Bates, 1952) ou à d'autres formes d'affections pulmonaires obstructives chroniques (Ramsey, 1972). Comme principe général, le demi-temps d'absorption chez un adulte en bonne santé effectuant une activité de faible intensité est d'environ 2 heures (Brody et Coburn, 1970).

6.4 Élimination

L'oxyde de carbone est éliminé presque entièrement par les poumons, moins de 1% du gaz étant oxydé dans l'organisme (Fenn et Cobb, 1932; Luomanmaki, 1966; Roughton et Root, 1945).

La plupart des auteurs ont supposé une simple courbe exponentielle pour l'élimination de l'oxyde de carbone. Les demi-temps typiques dans des conditions de repos sont de 3-4 heures si le sujet respire de l'air et d'une heure environ s'il respire de l'oxygène (Bartlett, 1968; Pace, Stajman et Walker, 1950; Roughton et Root, 1945), le rythme d'élimination étant quelque peu plus rapide pour des concentrations très fortes de carboxyhémoglobine (Haldane, 1895a; Henderson et al., 1921) et plus lent pour des concentrations très faibles (Peterson et Stewart, 1970).

Rode et al., (1972) ont fait ressortir deux problèmes dans la plupart des rapports - (i) les demi-temps sont calculés sans tenir compte du degré de saturation de base en milieu urbain qui est normalement de 1% de carboxyhémoglobine et (ii) les auteurs ont supposé des rythmes similaires d'élimination du CO pour les hommes et les femmes. L'analyse des données faite pour un centre de sevrage tabagique a indiqué des demi-temps de 3,7 heures pour les hommes et de 2,5 heures pour les femmes. Le fait que les autres chercheurs n'ont pas tenu compte de l'influence du degré de saturation de base explique probablement pourquoi ils ont trouvé des demi-temps plus longs, plus variables et liés aux concentrations (Coburn et al., 1965; Mercke et al., 1975; Myhre, 1974). Il y aurait néanmoins nécessité d'effectuer d'autres recherches, en particulier à des concentrations faibles de HbCO. Parmi les autres variables possibles, mentionnons l'âge et l'état de santé des sujets, une redistribution possible de l'oxyde de carbone dans des compartiments vasculaires mal irrigués, comme la rate et la moelle osseuse, et l'existence de réactions avec les pigments extravasculaires (Godin et Shephard, 1972; Killick et Marchant, 1959; Roughton et Root, 1945; Tobias et al., 1945). Roughton et Root, (1945) ont fait remarquer que de 60 à 70% du gaz éliminé du sang au cours de la première heure était expiré, alors que Godin et Shephard, (1972), Wagner, Horvath et Dahms, (1975), et Myhre, (1974) ont tous noté une courbe biphasique d'élimination du CO. Il y a lieu de croire que la vitesse d'administration du CO joue un grand rôle. Une étude analogique physiologique fondée sur la distribution probable du débit cardiaque et les dimensions des divers compartiments tissulaires (Godin et Shephard, 1972) laisse supposer que les concentrations de carboxymyoglobine augmentent de façon régulière pendant 6 minutes d'exposition à une forte concentration de CO, tandis qu'il y a un surplus du taux de HbCO dans le sang capillaire pulmonaire et dans le volume du sang circulant rapidement. Au

cours des 5 premières minutes de la période de rétablissement, l'équilibre s'est rétabli entre les divers compartiments vasculaires, mais l'oxyde de carbone a continué de pénétrer dans la myoglobine pendant une période allant jusqu'à une heure.

Alors que la plupart des auteurs continuent d'appuyer des modèles de clairance exponentielle, Wagner et al., (1975) ont trouvé que leurs résultats présentaient une équation linéaire pour une période de 15-90 minutes après une exposition; durant cette période, la clairance a été déterminée par les constantes d'affinité pour l'hémoglobine et la myoglobine, plutôt que par la ventilation-minute ou le débit cardiaque.

Bien que les centres respiratoires d'un sujet intoxiqué soient déjà déprimés par hypoxie (Donald et Paton, 1955), la clairance de l'oxyde de carbone semble s'effectuer plus rapidement quand le sujet respire un mélange de 5% de gaz carbonique dans de l'oxygène (Henderson et Haggard, 1921; Killick, 1936; Medical Research Council, 1958; Malorny et al., 1962). L'utilisation d'un mélange de 7% de gaz carbonique n'offre aucun avantage supplémentaire (Norman et Ledingham, 1967), mais le demi-temps d'élimination peut être réduit à 23 minutes environ à une pression d'oxygène de 3 atmosphères (Kindwall, 1977; Pace et al., 1950).

6.5 Modèles

On a conçu divers modèles pour prédire l'absorption et l'élimination de l'oxyde de carbone dans l'organisme.

Forbes et al., (1945) ont proposé l'équation empirique suivante:

$$\text{Taux d'absorption de CO} = KP_{CO} \frac{(HbCO_{\infty} - HbCO_{\tau})}{(HbCO_{\infty} - HbCO_{o})}$$

K étant une constante proportionnelle à l'intensité de l'activité physique, P_{CO} la pression partielle du CO dans l'air inspiré et HbCO, la concentration de carboxyhémoglobine au départ (o), à un moment donné (τ) et à l'équilibre (∞), comme l'indiquent les caractères écrits en bas et à droite. L'augmentation du pourcentage de carboxyhémoglobine est donnée par la formule suivante:

$$\Delta\% \text{ HbCO} = K' (\% \text{ CO})t$$

où K' est une constante de 3 à 11 (augmentant de façon non linéaire avec le débit ventilatoire et la fréquence cardiaque) et t, la durée d'exposition en minutes. Les données de base ont trait à des expositions de 6 heures à 100-20 000 parties par million (10 Pa - 2 KPa). Les concentrations que l'on retrouve couramment dans les villes n'ont donc pas

fait l'objet de cette étude. En supposant que le pourcentage initial de carboxyhémoglobine est inférieur à 5%, l'équation donne des résultats valables à une Δ HbCO de 7% à 10 Pa et de 30% à 100 Pa.

Larsen et Burke, (1969) ont proposé la même équation, utilisant pour K des valeurs de 3 pour des conditions au repos, 8 pour un travail léger ou modéré (débit ventilatoire 18 L/min) et 16,7 pour un travail intense.

Lilienthal et Pine, (1946) ont aussi proposé une équation analogue:

$$\Delta\% \text{ HbCO} = 0{,}05 \dot{V}_E (P_{CO})t$$

où $\dot{V}_E$ est le volume ventilatoire par minute exprimé en $L \cdot min^{-1}$, et P_{CO} est mesuré en Torr. Si on exprime le CO en pourcentage, K aurait alors des valeurs de 2,28 et 11,4 respectivement avec un $\dot{V}_E$ égal à 6 et 30 $L \cdot min^{-1}$ respectivement. Leurs données de base portaient sur l'activité au repos et l'activité d'intensité faible à des pressions de CO variant entre 5 Pa et 275 Pa.

Pace et al., (1946) ont élaboré davantage ce type d'équation, en ajoutant un terme pour le volume sanguin:

$$\Delta \% \text{ HbCO} = \frac{100 \dot{V}_E (\% \text{ CO})\tau}{46{,}5 \text{ (volume sanguin, litres)}}$$

Leur formule est considérée valable pour des pressions partielles de 10-200 Pa_{CO}, du début de l'exposition jusqu'à des taux sanguins de HbCO atteignant un tiers des valeurs à l'équilibre. Pour cette estimation, l'écart-type était de 2,3% du taux de HbCO. Les résultats étaient identiques à ceux de l'équation de Forbes et al., (1945) uniquement si on supposait des volumes sanguins de 4,3, 4,1, 4,9 et 5,9 litres pour les quatre charges de travail.

Goldsmith, Terzaghi et Hackney, (1963) ont été les premiers à proposer une représentation dynamique de l'absorption et de l'élimination du CO. Leurs équations étaient les suivantes:

$$\text{Absorption } (\Delta \% \text{ HbCO})_t = (\% \text{ HbCO}_\infty - \% \text{ HbCO}_o)\ (1\text{-}e^{-0{,}004t})$$

$$\text{Élimination } (\Delta \% \text{ HbCO})_t = (\% \text{ HbCO}_o - \% \text{ HbCO}_\infty)\ (1\text{-}e^{-0{,}0033t})$$

La constante d'absorption de 0,004 a été calculée à partir d'une analyse graphique des données de Forbes et al., (1945), tandis que la constante d'élimination de 0,0033 correspondait à un demi-temps d'élimination de 3,5 heures. Les équations de Goldsmith et al., (1963) sont largement acceptées aux États-Unis. Les données de base portent sur des

concentrations relativement élevées de CO (10 Pa - 2 KPa) à un débit ventilatoire de 6-30 $L \cdot min^{-1}$. Il est à supposer que seules les données au repos de Forbes et al., ont été utilisées. Les équations qui en résultent décrivent bien les changements à long terme du taux de HbCO, mais sont beaucoup moins satisfaisantes lorsqu'on les applique aux changements transitoires à court terme.

Hanks et Farquhar, (1969 - cité dans le rapport de l'OMS, 1979) ont formulé l'équation suivante:

$$\Delta \% HbCO = 1470 (\%CO) (1-e^{-0,00289t})$$

Si on suppose que T = 480 min, cette formule correspond à la formule de Forbes et al., (1945) avec un K de 2,3. Pour une période plus courte de 60 min, K s'élèverait à 3,9.

Chovin (1974 - aussi cité dans le rapport préliminaire de l'OMS, 1979) a proposé de modifier cette formule pour rendre compte des intensités variables de l'activité physique:

$$\Delta \% HbCO = 1470 (\%CO) \ (1 - e^{-Kt/147})$$

où K = 0,025 au repos, cette valeur augmentant jusqu'à ce que K = 0,065 dans un travail physique très intense.

Coburn et al., (1965) ont proposé une formule encore plus complexe qui introduit plusieurs variables physiologiques pertinentes, y compris la pression de l'oxygène capillaire pulmonaire ($P_{\bar{c},O_2}$), le coefficient d'affinité (M), la saturation en oxygène (% HbO_2), la capacité de diffusion pulmonaire (D_L), le débit ventilatoire alvéolaire ($\dot{V}_A$), la production de CO endogène ($\dot{V}_{CO}$), le volume sanguin (V_b) et la pression totale des gaz inspirés (P_I). L'équation différentielle fondamentale de Coburn était la suivante:

$$\frac{\partial [CO]}{\partial \tau} = \dot{V}_{CO} - \frac{[HbCO]}{[HbO_2]} \cdot \frac{\bar{P}_{c,O_2}}{M} \left[\frac{1}{\frac{1}{\dot{D}_{L_{O_2}}} + \frac{P_I^{-47}}{\dot{V}_A}} \right] \cdot \left[\frac{P_{I,CO}}{\frac{1}{\dot{D}_{L_{O_2}}} + \frac{P_I^{-47}}{\dot{V}_A}} \right]$$

donc

$$\frac{A \ [\% HbCO]_t - \dot{V}_{CO}B - P_{I,CO}}{A \ [\% HbCO]_0 - V_{CO}B - P_{I,CO}} = \exp \frac{-tA}{M \cdot Vb \cdot B}$$

où $A = \dfrac{P_{\bar{c},O_2}}{[M \% HbO_2]}$ et $B = \left[\dfrac{1}{\dot{D}_L} + \dfrac{P_I - 47}{\dot{V}_A}\right]$

Puisque HbO_2 dépend de HbCO d'une façon complexe, le rapport $\dfrac{HbCO}{HbO_2}$ est difficile à déterminer de façon précise; le traitement informatique itératif constitue une façon de le déterminer. Comme pour le modèle de Goldsmith et al., (1963), les calculs fondés sur cette formule soulèvent un autre problème, celui d'une réponse indiquée trop lente aux modifications de pression du CO atmosphérique. Dans des conditions typiques de repos, le demi-temps prévu pour l'élimination du CO est de 252 min. À l'équilibre, le terme exponentiel devient zéro et le taux sanguin total de HbCO est donné par la somme des termes endogènes et exogènes:

$$[\% COHb] = \frac{\dot{V}_{CO}\, M\, [\% HbO_2]}{P_{\bar{c},O_2}} \left[\frac{1}{\dot{D}_L} + \frac{P_I - P_{H_2O}}{\dot{V}_A}\right] + \frac{P_{I,CO}\, M\, [\% HbO_2]}{P_{\bar{c},O_2}}$$

Malgré ces problèmes, plusieurs observateurs considèrent le modèle de Coburn et al., (1965) comme la meilleure représentation des faits. Peterson et Stewart, (1970) ont utilisé la représentation logarithmique empirique suivante:

$$\log [\Delta \% HbCO] = 0{,}857 \log [C_{I,CO}, ppm] + 0{,}629 \log [t, min] - 2{,}295$$

où ppm = partie par million.

En reformulant l'équation pour avoir la même présentation que les équations antérieures, nous trouvons:

$$\Delta \% COHb = 0{,}0051\ [C_{I,CO}, ppm]^{0{,}858}\ [t]^{0{,}629}$$

Pour cette expérience, les sujets (18 étudiants diplômés, en bonne santé) ont été exposés à des pressions de CO beaucoup plus près des valeurs que l'on rencontre habituellement (0,1 - 100 Pa) pour des périodes allant de 30 min à 24 h. Malheureusement, seules les conditions sédentaires ont été étudiées et l'équation s'applique à des pressions de CO constantes plutôt qu'aux maxima très prononcés que l'on observe dans l'air ambiant lors de la conduite automobile en milieu urbain par exemple.

Ayant obtenu par estimation un demi-temps d'élimination relativement long pour le CO (128 - 409 min, moyenne de 320 min), Peterson et Stewart ont modifié leur équation pour tenir compte de ce facteur:

$$\Delta\ [\ \%\ HbCO\ ] = \left[\frac{CO^{0,858}\ (ppm)\ \cdot\ t^{0,63}\ (min)}{197}\right]\ 10^{-0,00094t'}$$

L'écart-type de l'équation révisée (1,18% pour le taux de HbCO) était légèrement plus grand que l'écart-type pour la formule de Coburn et al., (1965) (0,97% pour le taux de HbCO). Peterson et Stewart, (1972) ont proposé une autre formule possible pour de brèves expositions à des concentrations très élevées d'oxyde de carbone:

$$\log\ (\Delta\ \%\ HbCO\ \text{par litre d'air respiré}) = 1,036\ \log\ (C_{I,CO}\ ppm - 4,4793)$$

Pour une pression de CO de 10 Pa (100 ppm) et un débit ventilatoire d'environ 7,1 $L \cdot min^{-1}$, cette formule donne un Δ HbCO de 14% pendant 380 minutes.

Enfin, Ott et Mage, (1978, cité par l'OMS 1979) ont proposé une équation différentielle qui rend compte des caractéristiques sans cesse changeantes de l'exposition au CO en milieu urbain:

$$\tau\ \frac{\partial\ [\ \%\ HbCO\ ]}{\partial\ t} + [\ \%\ HbCO\ ] - \beta = \alpha\ [\ CO,\ ppm\ ]$$

Dans cette expression τ = 2,49 h, α = 0,15 et β représente la carboxyhémoglobine endogène, que l'on suppose être 0,5%. L'équation est applicable aux pressions de CO prévues en milieu urbain (0-10 Pa, 0-100 ppm) et elle donne des résultats qui sont un peu plus précis que ceux obtenus par des méthodes où on fait la moyenne des pressions de CO pour des périodes plus longues.

Malheureusement, ces diverses équations mènent à des estimations du taux sanguin de HbCO variant de façon substantielle entre elles pour une exposition donnée au Co (Tableau 1 et Tableau 2).

Hill et al., (1977) ont récemment appliqué l'équation de Coburn pour les échanges de CO entre la mère et le foetus. Pour la mère,

$$\frac{\partial\ [HbCO]}{\partial\ \tau} = \frac{100}{\text{volume sanguin}_m}\left[\dot{V}_{CO_m} + \dot{D}_{L,CO}\ (P_{A,CO} - P_{c,CO}) - \dot{D}_{P,CO}\ P_{\bar{m},CO} - P_{\bar{f},CO})\right]$$

et pour le foetus,

$$\frac{\partial [HbCO]}{\partial t} = \frac{100}{\text{volume sanguin}_f} \left[\dot{V}_{CO_f} + \dot{D}_{P,CO} (\bar{P}_{m,CO} - P_{f,CO}) \right]$$

où m et f, les caractères en bas et à droite, ont trait aux conditions de la mère et du foetus, $\dot{V}_{CO}$ représente la production de CO endogène, D_P la capacité de diffusion placentaire, $\bar{P}_{m,CO}$ et $P_{f,CO}$ les pressions moyennes dans les capillaires maternels et placentaires; les autres symboles ont déjà été définis.

7. EFFETS SUR LA SANTÉ - CONCEPTION DES ÉTUDES

7.1 Exposition dans une cabine

Il n'y a pas de raison fondamentale pour ne pas effectuer des expositions expérimentales à l'oxyde de carbone. Des groupes de sujets pourraient être exposés simultanément dans de vastes chambres à gaz de type militaire. Néanmoins, pour des raisons de coût, on effectue souvent ce genre d'expérience sur des sujets seuls assis dans de très petites pièces (O'Donnell, Chikos et Theodore, 1971; O'Donnell et al., 1971; Theodore, O'Donnell et Back, 1971; Wright et Shephard, 1978c). Dans ces conditions, l'isolement sensoriel (dans les expériences non contrôlées) ou une interaction possible entre l'oxyde de carbone et l'isolement sensoriel (dans les expériences sensées être contrôlées) peuvent compliquer l'interprétation des résultats.

Les avantages de l'exposition en laboratoire sont les suivants: (i) les concentrations d'oxyde de carbone peuvent simuler celles que l'on retrouve en milieu urbain et (ii) le sujet ne sait pas quand commence l'exposition.

7.2 Exposition par réinhalation rapide

Godin et Shephard, (1972) ont mis au point une technique de réinhalation rapide où on ajoute une quantité connue de CO pur (40-100 mL) à un sac d'oxygène de deux litres. Après deux minutes de réinhalation, on observe une augmentation relativement constante du pourcentage de HbCO allant de 2,4% avec 40 mL à 5,4% avec 100 mL de CO. La préparation des sacs témoins de réinhalation, remplis avec de l'air et de l'oxygène, est faite à simple ou à double insu.

Les avantages de cette technique sont les suivants: (i) la sécurité (il est impossible de dépasser la dose requise de CO) et (ii) l'augmentation du pourcentage de HbCO du sang se fait de façon très marquée. Le profil de ce genre d'exposition est quelque peu analogue à celui de l'exposition obtenue en fumant une cigarette ou plus. Le principal inconvénient, c'est que l'oxyde de carbone est habituellement en train de se redistribuer entre les divers compartiments de l'organisme au moment où l'on observe ses effets, les concentrations initiales dans le sang dépassant les valeurs à l'équilibre.

7.3 Études épidémiologiques

Des travaux beaucoup plus récents se fondent sur l'épidémiologie des expositions industrielles et urbaines. Même si on peut prétendre que la façon absolue de prouver la toxicité de faibles doses d'oxyde de carbone consiste à en montrer les effets sur les citadins, une telle recherche se frappe à plusieurs difficultés (Shephard, 1974). Dans de

nombreuses villes, les concentrations de CO sont normalement inférieures au seuil probable provoquant des réponses physiologiques ou pathologiques ou les deux. Les données disponibles proviennent d'un réseau restreint d'échantillonnage et souvent ne sont pas représentatives des profils d'exposition individuelle. Des corrélations apparentes entre des pics temporels ou régionaux d'exposition au CO et une santé médiocre peuvent s'expliquer par des associations comme une exposition à la pollution par temps froid, une exposition à la pollution dans des conditions socio-économiques médiocres ou une exposition à la pollution et une consommation élevée de cigarettes. Il se peut même qu'une exposition accessoire ne montre pas de pics distincts; il est alors difficile d'établir des points de référence pour le dépistage d'une réponse subséquente. Fort heureusement, pour plusieurs des effets probables de l'oxyde de carbone, les difficultés dues à une période de latence sont moins grandes que pour d'autres polluants (Shephard et al., 1960). Enfin, pour plus de 40% de la population adulte, l'auto-administration d'oxyde de carbone due à l'habitude de fumer la cigarette dépasse de beaucoup l'exposition urbaine caractéristique (Rode et al., 1972).

7.4 Modèles animaux

Les expériences sur les animaux ont plusieurs utilisations importantes dans le contexte du contrôle de la qualité de l'air. Notamment, les doses administrées de polluants peuvent être plus fortes que chez l'homme, l'exposition peut se poursuivre durant une partie importante de la vie et les tissus de l'organisme peuvent être subséquemment examinés à la recherche de changements pathologiques.

Pour ce qui est de l'exposition au CO, les problèmes comprennent les différences entre espèces dans la courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine, les différences dans l'affinité de l'hémoglobine pour le CO (Klemisch et al., 1975) et la difficulté de montrer les changements subtils dans les facultés psychomotrices chez les animaux.

8. EFFETS CARDIO-RESPIRATOIRES

Dans bon nombre d'expériences portant sur les effets cardio-respiratoires du CO, les chercheurs ont exposé des sujets à de fortes concentrations de CO pendant de courtes périodes ou n'ont pas fait de distinction entre fumeurs et non-fumeurs. En outre, les sujets étaient habituellement en bonne santé et il s'agissait parfois de jeunes hommes bien entraînés. Il semble que des augmentations assez modérées de HbCO aient une influence sur les réponses physiologiques à l'exercice inframaximal et maximal. Bien que l'on puisse les mesurer avec une facilité relative, de tels changements ont peu d'importance pratique pour l'adulte en bonne santé, si ce n'est de causer une faible diminution de la performance athlétique. L'expérimentation animale a révélé des modifications de l'ÉCG (électrocardiogramme) et une diminution de la contractilité; les doses de CO administrées étaient toutefois très élevées. On peut alors se demander si la preuve de l'existence de tels effets peut influer sur la détermination des normes de qualité de l'air.

8.1 Fréquence cardiaque et débit ventilatoire au repos

Des expériences faites sur le chat ont démontré des taux importants d'intoxication oxycarbonée (18-40%, HbCo) augmentant ainsi de 2 à 5 fois la fréquence des impulsions nerveuses des chimiorécepteurs carotidiens (Duke, Green et Neil, 1952; Mills et Edwards, 1968; Paintal, 1967). On observe cette réponse malgré une augmentation de la pression artérielle de l'oxygène. On ne peut l'expliquer par un abaissement de la pression de l'oxygène artérielle, hypotension, ou par un effet direct du CO sur la cytochrome-oxydase, et par élimination on doit donc attribuer cette réponse à l'apparition d'une hypoxie tissulaire. La P_{O2} diminue de 10,6 Pa au cours d'une exposition à 8 Pa de CO (Weiss et Cohen, 1974).

Permutt et Farhi, (1969) ont estimé qu'une augmentation de 9% du taux de carboxyhémoglobine abaisserait la P_{O2} veineuse de 0,53 à 0,80 kPa davantage dans les tissus ayant une grande différence artério-veineuse en oxygène. Malheureusement, on ne connaît pas avec précision la différence artério-veineuse en oxygène pour le glomus carotidien; elle est probablement de 5 mL$\cdot$ min^{-1} environ. À partir de ces chiffres, Comroe (1965) a calculé qu'il faudrait une augmentation de 50% du taux de carboxyhémoglobine pour abaisser la pression de l'oxygène à l'extrémité des capillaires de 11,7 à 10,6 kPa. La réponse ventilatoire isocapnique du glomus carotidien dans cette échelle des pressions en oxygène est de 361 mL$\cdot$ min^{-1} par kPa. Ainsi selon les calculs de Comroe, le débit ventilatoire augmenterait de 1,1 x 361 mL$\cdot$ min^{-1} (Loeschke, et Gertz, 1958) et une augmentation plus petite, soit 5% du taux de carboxyhémoglobine, augmenterait le début ventilatoire d'une valeur observable de 38 mL$\cdot$ min^{-1}.

De fait, les changements de la fréquence cardiaque et du débit ventilatoire, suite à une exposition à de faibles doses d'oxyde de carbone, se sont révélés minimes et équivoques (Horvath, Dahms et O'Hanlon, 1971; Klausen et al., 1968; Shephard, 1972; Weiss et Cohen, 1974). Dans des cas graves d'intoxication oxycarbonée, certains auteurs ont constaté une hyperventilation, tant chez les chèvres (Santiago et Edelman, 1976) que chez l'homme (Leathart, 1962). On a attribué ce phénomène à une acidose tissulaire plutôt qu'à une stimulation des chimiorécepteurs; certains ont invoqué cet argument contre l'administration de mélanges de CO_2 dans les cas d'intoxication oxycarbonée (Leathart, 1962). D'autres auteurs (Chiodi et al., 1941) n'ont pas observé de réponses respiratoires à une intoxication grave. Il est probable que dans ces expériences, les centres respiratoires étaient déprimés par l'hypoxie. Asmussen et Vinter-Paulsen, (1949) ont signalé une légère augmentation (16%) du débit cardiaque dans des cas graves d'intoxication oxycarbonée.

8.2 Fréquence cardiaque et débit ventilatoire au cours d'un exercice inframaximal

Asmussen et Chiodi (1941) et Apthorp et al., (1958) ont trouvé que ni le volume ventilatoire par minute ni la fréquence respiratoire ne changeaient au cours d'un exercice à l'état d'équilibre, même lorsque les taux de HbCO dépassaient 30% de saturation. Toutefois, la fréquence cardiaque augmentait de façon importante chez tous les sujets, un facteur qui peut influer sur la tolérance à l'effort prolongé. Pitts et Pace (1947) ont signalé que durant un exercice léger, la fréquence cardiaque ne changeait pas à un taux de HbCO de 6%, mais augmentait à 13% de saturation. Des études subséquentes (Ekblom et Huot, 1972; Klausen et al., 1968; Pirnay, et al., 1971; Vogel et al., 1972) n'ont pas révélé de changements importants dans la consommation d'oxygène liée à l'activité. Les réponses cardio-respiratoires dépendent, à la fois, de l'intensité de l'exercice et du taux de HbCO. En général, plus le pourcentage de $\dot{V}_{O_2\ max}$ nécessaire est élevé, plus le taux de HbCO nécessaire pour augmenter le volume ventilatoire par minute et la fréquence cardiaque est faible. Certaines études portent à confusion parce que l'intensité de l'effort a été exprimée en pourcentage de la $\dot{V}_{O_2\ max}$ avant l'intoxication. L'effet peut être attribuable en partie à une stimulation des chimiorécepteurs (comme nous l'avons mentionné) et en partie à une interférence avec le transport de l'oxygène au niveau des muscles en activité (Calverley et al., 1979). La plupart des rapports ont trait à des taux élevés de HbCO. Chevalier et al., (1966) ont noté une augmentation de la dette d'oxygène chez les fumeurs (3,95% de HbCO) par rapport aux non-fumeurs, mais ce phénomène peut être dû à un changement vasculaire à long terme ou à une réponse à d'autres constituants de la fumée de cigarette. Les sujets de Gliner et al., (1975) ont travaillé

pendant une période plus longue que ceux de nombreux chercheurs (4 h à 35% de la $\dot{V}_{O_2\ max}$). La fréquence cardiaque augmentait à la suite d'une exposition à une pression de CO de 5 Pa; les taux finals de carboxyhémoglobine ont atteint des valeurs étonnamment élevées (10,3% et 13,2% chez les non-fumeurs et les fumeurs respectivement).

8.3 Performance maximale

On peut déceler des changements de la performance maximale lors d'expositions à des concentrations assez faibles de CO. En outre, la relation Δ % HbCO/ $_{\Delta}\dot{V}_{O_2\ (max)}$ semble être approximativement linéaire et rien n'indique que la réponse est influencée par le profil d'exposition au CO (pression élevée/temps bref ou pression faible/temps long). Pour une valeur zéro en abscisse, la valeur en ordonnée diffère substantiellement de zéro. À cet égard, il n'y a donc pas de seuil minimal à partir duquel le CO a des effets. Il est surprenant de constater que les fumeurs semblent moins susceptibles à une diminution de la capacité aérobie.

La pression la plus faible de CO produisant un effet (3 Pa) a été enregistrée lors d'une étude sur la performance lors de compétitions de natation (Goldsmith, 1970). Le CO provenait de la circulation automobile, de sorte que d'autres polluants peuvent avoir contribué à la perte de performance observée. De plus, le taux de HbCO n'a pas été mesuré.

La fréquence cardiaque, le volume ventilatoire par minute et la fréquence respiratoire au cours d'un exercice maximal ne changent pas après une exposition au CO (Ekblom et Huot, 1972; Maugh, 1972; Vogel et al., 1972), mais il y a une diminution de la $\dot{V}_{O_2}$ maximale environ proportionnelle à l'augmentation du taux sanguin de HbCO (Vogel et Gleser, 1972). Il est probable que la formation de HbCO soit la principale raison expliquant la perte de la capacité aérobie. Clark et Coburn, (1975) ont aussi supposé un rôle pour les réponses intracellulaires au CO, mais si cette supposition était vraie, l'administration d'une grande quantité de CO en un court laps de temps produirait plus d'effet qu'une exposition typique ambiante. Raven et al., (1974) et Horvath et al., (1975) ont suggéré que la baisse de la capacité aérobie devient non linéaire à un taux de HbCO inférieur à 6%. Néanmoins, la diminution de la $\dot{V}_{O_2}$ observée à des taux de HbCO inférieurs à 4% correspondait à la valeur prévue pour une réponse linéaire au CO; toutefois, cette diminution n'était pas statistiquement significative, vu le petit nombre de sujets utilisés. Bien que ces expériences aient été faites à "double insu", les sujets ont identifié correctement les expériences dans lesquelles ils avaient inhalé de fortes concentrations de CO; leurs membres inférieurs semblaient lourds et la tâche, plus difficile.

D'autres auteurs ont noté des diminutions du temps d'endurance à l'exercice (par exemple, 38% à un taux de HbCO de 7% dans l'étude de Ekblom et Huot, 1972), ainsi qu'une diminution de la capacité d'effectuer un travail physique (Seppänen, 1977). Tant Drinkwater et al., (1974) que Raven et al., (1974) ont observé un raccourcissement du temps de travail à une pression de CO de 5 Pa, avec augmentation du taux de HbCO de 2,1% (à 2,8%) chez les non-fumeurs et de 2,6 - 3,2% (à 4,1 - 4,5%) chez les fumeurs.

9. EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

9.1 Généralités

Les effets possibles du CO sur le système nerveux central méritent une explication détaillée, puisque certains ont allégué avoir obtenu des réponses chez des adultes en bonne santé à des taux de HbCO aussi faibles que 2,0 - 2,5%. Cela pourrait avoir une importance en soi (un effet décelable) et pourrait aussi avoir un effet sur la morbidité par l'intermédiaire d'une augmentation du taux d'accidents.

Les recherches sont entravées à cause: (i) de la difficulté évidente d'effectuer des épreuves de psychomotricité sur des animaux; (ii) du manque de précision dans les épreuves de psychomotricité utilisées chez l'homme; (iii) des horaires prolongés d'apprentissage pour plusieurs tests; (iv) d'une réserve importante de capacités mentales qui ne sont habituellement pas utilisées; (v) des modifications dans la stimulation cérébrale apparaissant au cours des expériences; et (vi) des adaptations retardées possibles à l'intoxication oxycarbonée (comme la vasodilatation cérébrale).

L'expérimentation animale laisse supposer que même une augmentation de 2% de HbCO suffit pour réduire les pressions de l'oxygène tissulaire dans le cerveau (Zorn, 1972). Il est important de noter que ces résultats indiquent une diminution dans l'approvisionnement en oxygène et non pas une modification dans l'utilisation de l'oxygène au niveau des tissus. Häggendal et al., (1966) n'ont pas observé d'augmentation compensatrice du débit sanguin cérébral lorsque le pourcentage de saturation de la HbCO était inférieur à 20% chez les chiens. À des doses plus fortes de CO, l'augmentation du débit était insuffisante pour éviter une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène, mais rien n'indiquait une hypoxie cérébrale puisqu'il n'y avait pas modification des concentrations de lactate dans la veine jugulaire.

Plusieurs auteurs n'ont trouvé aucun effet important produit par le CO sur le système nerveux central humain, et ce, même pour des taux sanguins très élevés de carboxyhémoglobine. Forbes et al., (1937) n'ont signalé aucune modification du temps de réaction, de la vision binoculaire et de la coordination oeil-main malgré un taux de saturation de HbCO de 30%. Stewart et al., (1970) n'ont pas trouvé non plus de modification dans les "temps de réaction" de la main et du pied, la stabilité de la main, la dextérité manuelle, l'acuité visuelle, la perception de profondeur et l'estimation du temps avec des taux de HbCO de 11 à 13%, tandis que O'Donnell et al., (1971) n'ont décelé aucune modification dans la fréquence critique de fusion, l'estimation du temps et de la capacité de calcul mental avec des taux de HbCO allant jusqu'à 12,7%.

Par contre, McFarland et al., (1944) et Halperin et al., (1959) ont tous noté des modifications dans la discrimination de l'intensité visuelle à des taux de HbCO allant de 3 à 5%. De même, Schulte, (1963) a observé une détérioration dans la discrimination par choix (pour des couleurs et des lettres) à un taux de HbCO inférieur à 5%, avec des modifications parallèles dans la capacité cognitive (calcul mental, tâche consistant à souligner des noms pluriels et à barrer des t). Horvath et al., (1971) ont observé une détérioration de la vigilance visuelle chez des non-fumeurs à un taux moyen de HbCO de 6,6% tandis que Ramsey, (1972) a décrit une petite détérioration dans les temps de réaction à un taux de HbCO de 5%.

Plusieurs auteurs semblent prêts à admettre qu'il y a une certaine détérioration de la fonction psychomotrice à un taux sanguin de HbCO de 3 à 4%, mais la détérioration de la discrimination de la durée auditive qu'ont signalée Beard et Wertheim, (1967) est plus controversée. Dans leurs expériences originales, ceux-ci n'ont pas déterminé la valeur de la HbCO, mais ce taux est estimé entre 2 et 3% à partir de la pression de CO (5 Pa) et du temps d'exposition (2 1/2 heures au total). D'autres auteurs ont essayé de reproduire ces expériences, mais sans grand succès, en général (O'Donnell et al., 1970; Stewart et al., 1970; Weir et al., 1973; Otto et al., 1978; Wright et Shephard, 1978); bien que Beard et Grandstaff, (1975) aient présenté d'autres résultats prouvant une détérioration de l'estimation du temps à un taux de HbCO de 2 à 3%.

Il n'est donc peut-être pas surprenant qu'il y ait désaccord au sujet de l'existence et du niveau d'un "seuil". Dans toute expérience sur la psychomotricité, les résultats dépendent en grande partie de détails "accessoires" de l'environnement de travail, des caractéristiques du sujet et de la complexité du test effectué. Lors du testage de la fonction mentale, il est important d'utiliser les capacités mentales "de réserve". Il est peut-être plus probable pour des pompiers (Schulte, 1963) que pour des membres de l'aviation américaine (O'Donnell et al., 1971) de faire des erreurs de calcul mental simple, et il semble révélateur que les résultats positifs soient obtenus dans la population en général et les résultats négatifs, pour des étudiants universitaires ou des militaires, ces derniers pouvant avoir un intérêt plus grand et être soumis à des pressions plus fortes de la part de leurs pairs (Beard et Grandstaff, 1972). S'il y a un rapport entre le vieillissement et la demande en oxygène (McFarland, 1963), il peut être plus facile d'observer chez les personnes plus âgées des modifications de performance causées par une "hypoxie" induite par le CO. Des modifications dans la performance sensorielle (comme les seuils et la discrimination de durée) ont aussi été décelées plus facilement que des modifications dans la fonction ou la réponse mentale complexe. Des modifications dans ces deux dernières catégories de performance influent sur l'exécution d'une tâche bien apprise

(McFarland, 1973). McFarland, (1932; 1937a, b) a signalé des différences entre une exposition "soudaine" (de quelques minutes) à une hypoxie hypoxique et une exposition prolongée (dans laquelle il y a possibilité d'ajustement de la circulation cérébrale et d'autres variables à l'intoxication oxycarbonée). Enfin, Fodor et Winneke, (1972), tout comme Weir et al., (1973), ont suggéré que la relation entre la diminution de la performance psychomotrice et les taux de HbCO n'était pas linéaire. Les résultats de Beard et Wertheim, (1967) et ceux de Fodor et Winneke, (1972) laissent supposer que les effets sont le plus grands après une exposition au CO d'environ 90 minutes.

9.2 Expérimentation animale

Il est toujours difficile d'extrapoler les résultats toxicologiques des animaux à l'homme. Les profils d'absorption, de distribution et d'élimination des polluants montrent des différences importantes entre espèces, et il est difficile de savoir si les organes-cibles diffèrent qualitativement ou quantitativement dans leur sensibilité à la substance étudiée. L'utilisation d'animaux "non verbaux" pour tester les modifications de comportement au cours d'une exposition au CO est particulièrement discutable. On peut se demander, par exemple, si une réduction dans le nombre de pressions sur une tige faites par des rats blancs de souche Lewis exposés à 20 Pa de CO pendant 2 heures (Goldberg et Chappell, 1967) indique un changement dans la fonction biologique, la modification d'une réponse apprise, un désapprentissage de la discrimination apprise antérieurement ou une diminution de l'activité alimentaire. Malgré ces incertitudes, les études sur des animaux laissent supposer certains effets globaux du CO indiquant des modifications qui peuvent justifier des recherches plus poussées sur les humains. Par exemple, Beard et Wertheim, (1967) ont observé que, très tôt au cours d'une exposition au CO, des rats ont montré ce qui semblait être une perturbation du sens du temps. Par conséquent, on a mis au point un test de discrimination de durée auditive pour être utilisé sur des humains. De même, des études sur des singes rhésus adultes ont permis à Back et Diminiquez, (1968) et à Back, (1969) d'effectuer des recherches pour savoir si une exposition à long terme au CO influait sur les réponses du système nerveux central, genre d'expérience pour lequel il y a peu de "volontaires". La tâche que devaient effectuer les animaux (réponse à des stimuli visuels et auditifs) n'était pas très compliquée; de fait, cette tâche devenait presque automatique avec la pratique et pouvait ainsi manquer de sensibilité pour déceler des modifications de comportements induites par l'exposition au CO. Néanmoins, les résultats ont indiqué que les animaux continuaient d'effectuer des tâches apprises individuelles à des taux de HbCO aussi élevés que 30% de saturation (Theodore et al., 1971). Enfin, des études sur des animaux ont permis de mesurer de façon directe le débit

sanguin cérébral (modifié davantage par des taux élevés de HbCO que par un manque équivalent en oxygène) (Traystman et Fitzgerald, 1977) et des réponses renforcées par une stimulation du cerveau (également modifiées par de fortes pressions de CO et un manque d'oxygène, Annan, 1974).

9.3 Organes de la vue

La discrimination et l'adaptation sont les propriétés fondamentales de l'appareil sensoriel. Pour l'organe de la vue, ces propriétés comprennent les fonctions suivantes: (i) la discrimination de l'étendue spatiale (acuité visuelle); (ii) la discrimination de l'intensité (sensibilité différentielle de luminance); (iii) la discrimination temporelle (fréquence critique de fusion); et (iv) l'adaptation aux faibles luminances. Un certain nombre d'auteurs ont signalé une détérioration visuelle à des taux assez faibles de HbCO, toutefois, notre laboratoire de Toronto n'a observé aucun changement de la vision nocturne, de la vision à l'éblouissement, de la récupération après éblouissement ou de la perception de la profondeur de champ avec une augmentation de HbCO de 3,4% (Wright et al., (1973).

9.3.1 Acuité visuelle

Stewart et al., (1970) ont trouvé qu'une exposition de huit heures à 10 Pa de CO (de 11 à 13% de HbCO) ne diminuait pas l'acuité visuelle de 18 hommes en bonne santé. Beard et Grandstaff, (1970a) ont trouvé une réduction de 5% de l'acuité visuelle après une exposition de 27 minutes à 5 Pa de CO (un taux de saturation de HbCO de 3% estimé à partir des gaz alvéolaires); ils ont utilisé la méthode psychophysique la plus précise, la méthode des limites (Corso, 1967). Les plus grandes diminutions d'acuité (16% et 32%) ont été signalées à des taux estimés de HbCO de 6% et 10% de saturation. Au cours d'une exposition à l'hypoxie, McFarland et Halperin, (1940) ont trouvé un déplacement important vers la droite de la courbe de l'acuité visuelle le long de l'axe d'intensité lumineuse (log photon) à une altitude simulée de 3050 m (≈14,1 kPa de 0_2). De même, des diminutions de la sensibilité visuelle ont été observées à des taux de HbCO aussi bas que 4,5% (McFarland et al., 1944), la récupération suivant avec un décalage l'élimination de CO. McFarland et ses collègues ont noté une diminution progressivement plus petite du log de l'acuité visuelle à mesure que diminuait le log de l'intensité. Il est donc possible que des différences dans l'intensité lumineuse puissent expliquer certains des écarts de résultats entre les diverse études sur le CO. McFarland et al., (1944) ont aussi utilisé un petit échantillon de sujets bien entraînés, ce qui a réduit le risque d'une erreur de "type II" provenant d'une variabilité de réponses entre sujets.

9.3.2 Discrimination d'intensité

McFarland et al., (1944) et Halperin et al., (1959) ont utilisé un discriminomètre visuel mis au point par Crozier et Holway, (1939) pour vérifier la sensibilité différentielle lumineuse dans un champ faiblement et uniformément éclairé. Ils ont pris dix mesures de l'intensité la plus petite qui pouvait être distinguée. En général, la réponse à une augmentation donnée de HbCO était à peu près la même que la réponse observée à la suite d'une réduction équivalente de la saturation en oxygène artériel produite par inhalation de faibles pourcentages d'oxygène. Cet appareil était suffisamment sensible pour enregistrer un effet avec la consommation d'une seule cigarette (un taux de HbCO de 2%). Plus récemment, Beard et Grandstaff, (1970a) ont signalé une augmentation statistiquement significative du seuil pour la discrimination d'intensité visuelle à la suite d'une exposition de 49 miutes à 5 Pa de CO (3% de HbCO estimé à partir d'échantillons alvéolaires). Une augmentation du seuil a aussi été observée après 17 minutes d'exposition à 15 ou 25 Pa de CO. Weir et al., (1973) n'ont pas constaté d'effet à 7% et 14% de HbCO; toutefois, leur test visuel consistait à apparier par brillance trois paires de lumières colorées. De même, Ramsey (1972, 1973) n'a pas trouvé d'effet sur la discrimination d'intensité lumineuse et la perception de profondeur à des taux assez élevés de HbCO (9-16%).

9.3.3 Discrimination temporelle

On mesure couramment la discrimination temporelle ou bien l'illusion d'une lumière stable par le test de la fréquence critique de fusion (F.C.F.). Les résultats dépendent de relations physiques comme l'intensité de la source relative à l'éclairage environnant ainsi que la surface, la forme et l'emplacement de la plaque servant au test. Les déterminants anatomiques et physiologiques comprennent le physique, l'ouverture de la pupille, l'âge chronologique, la température corporelle et la fatigue. Les variables psychologiques comprennent la pratique, l'apprentissage et la motivation (Landis, 1954). Vu le nombre de facteurs qui entrent en ligne de compte, il n'est pas surprenant qu'il y ait certains désaccords concernant les effets du CO sur la F.C.F. Lilienthal et Fugitt, (1946) ont trouvé qu'une exposition combinée à une altitude simulée de 1524 à 1829 m et une augmentation de 5 à 9% dans le taux de saturation de HbCO produisait une détérioration de la F.C.F.; toutefois, des taux de HbCO de 13,8 à 17,4% au niveau de la mer ne changeaient pas la F.C.F. au cours d'un test d'une durée de 20 minutes. Vollmer et al., (1946) ont trouvé un effet légèrement plus grand avec 12% de HbCO et l'altitude (4724 m) qu'avec le seul facteur de l'altitude. Étant donné la persistance du CO en comparaison avec l'hypoxie (Halperin et al., 1959) leur technique de détermination des

valeurs de base (moyenne de la performance initiale et finale) peut avoir caché une réponse au CO. Néanmoins, des rapports plus récents, dont ceux de Guest, Duncan et Lawther (1970); O'Donnell et al., (1971a); Ramsey, (1972); Winneke, (1974) et Weber et al., (1975) n'ont signalé aucun changement de la F.C.F. à des taux de HbCO de 9 à 16% de saturation.

La nicotine et le CO ont des effets contraires sur la F.C.F. La plupart des études sur l'usage du tabac (Barlow et Baer, 1967; Fabricant et Rose, 1951; Garner, Carl et Grossman, 1954; Larson, Finnegan et Haag, 1950; Warwick et Eysenck, 1963) ont examiné l'effet de la nicotine sur la F.C.F. sans mesurer les taux sanguins de HbCO. De même, dans les études examinées portant sur le CO, les auteurs n'ont pas tous vérifié si les sujets avaient fumé avant de subir le test.

Le test de discrimination de durée auditive (ci-dessous) constitue un cas spécial de discrimination temporelle.

9.3.4 Adaptation à l'obscurité

Abramson et Heyman, (1944) ont mesuré la sensibilité visuelle avant et après une exposition de 20 minutes au CO. Les valeurs du seuil ont augmenté chez 7 des 9 sujets à 10% de HbCO, mais la variabilité individuelle était telle qu'on ne pouvait établir une relation entre la teneur du sang en CO et une diminution de l'adaptation à l'obscurité. La variabilité entre sujets et chez un même sujet a aussi contribué aux résultats négatifs de Weir et al., (1973) à 7 et 14% de HbCO et à ceux de McFarland, (1973), à 11 et 17% de HbCO.

9.3.5 Réponse visuelle provoquée

Xintaras et al., (1966) ont signalé des modifications dans la réponse visuelle provoquée chez des rats exposés au CO. Chez l'homme, aucune modification dans la réponse visuelle provoquée n'a été observée à des taux de HbCO de moins de 20% (Hosko, 1970; Sprout, Neeld et Woessner, 1975); de fait, Dinman (1969) n'a trouvé aucune modification de la latence ou du voltage avec un taux de HbCO de 37%. De plus, des taux de HbCO de 33% n'ont pas modifié l'activité spontanée de l'ÉEG (électro-encéphalogramme) (Hosko, 1970).

9.4 Organes de l'ouïe

La fréquence et l'intensité sont des attributs physiques qui, ensemble ou séparément, stimulent les sensations associées au son (Wyburn, Pickford et Hirst, 1964). On n'a pas effectué de recherches sur les modifications dans le seuil de l'intensité, la discrimination

d'intensité, la discrimination de la fréquence ou la localisation auditive avec une exposition au CO. Toutefois, des études ont été effectuées sur la discrimination de durée auditive et sur la fusion du papillotement auditif; certaines de ces études ont censément montré une détérioration de fonction à des taux de HbCO de 2 à 3%.

9.4.1 Discrimination de durée auditive

La tâche portant sur la discrimination de durée auditive, conçue par Beard et Wertheim, (1967), comportait la comparaison par paire de présentations de sons purs de 1000 Hz. La moyenne des réponses correctes passait de 78 à 68% après 90 minutes d'exposition à 5 Pa de CO (Coburn, 1979, a calculé à partir de cette exposition un taux de HbCO de 2,5 à 4%). Travaillant avec Grandstaff, (1970b), Beard lui-même n'a pas été capable de reproduire ce résultat en utilisant des signaux visuels groupés par paires, malgré une exposition à 25 Pa de CO. Dans la seconde expérience, Beard et Grandstaff, (1970b) ont éliminé l'échelle de 125 millisecondes où la discrimination aurait été difficile sinon impossible (Wright et Shephard, 1978c).

Tant O'Donnell et al., (1971) que Theodore et al., (1971) ont laissé entendre que l'effet signalé par Beard et Wertheim, (1967) était dû à l'isolement sensoriel. Leurs sujets ont été exposés à 7,5 ou 15,0 Pa de CO pendant 7,5 heures, avec des valeurs finales de HbCO de 5,9 et 12,7% respectivement. Malheureusement, le plan de l'expérience (un carré latin incomplet) ne permet pas une comparaison de l'exposition au CO avec inhalation d'air. De plus, on ne donnait pas de détails sur la fréquence de la présentation des signaux. Toutefois, les cotes pour la détection des signaux ne différaient pas à 5,9 et 12,7% de HbCO. Stewart et al., (1973) ont exposé des sujets, cinq à la fois, permettant une interaction entre eux pour une partie de chaque heure. En utilisant un protocole à double insu, ces auteurs n'ont trouvé aucune modification de la performance suivant des expositions à 5, 10, 20 ou 50 Pa de CO pendant 2,5 ou 5,0 heures. La tâche effectuée par leurs sujets n'était pas une répétition exacte de celle de Beard et Wertheim, puisqu'il y avait 1,5 seconde plutôt que 0,5 seconde entre les deux sons. De plus, le test n'était effectué qu'une seule fois par heure (plutôt qu'à toutes les 20 minutes), les sujets effectuant d'autres tâches dans l'intervalle. Ce dernier point est important puisqu'il y a affaiblissement systématique de l'image auditive avec le temps (Corso, 1967; Massaro et Kahn, 1973; Plomp, 1964), alors qu'une augmentation de la stimulation sensorielle maintient l'attention (Beard et Grandstaff, 1972; Fodor et Winneke, 1972), ce qui a des effets bénéfiques sur la vigilance (Wright, 1971). À l'appui de ce point de vue, Stewart et al., (1973) ont noté que 9 sujets confinés dans une cabine audiométrique montraient une

diminution significative (2,9%) de détection du signal à un taux de HbCO de 9,7%. Wright et Shephard, (1978c) ont repris l'expérience de Beard et Wertheim de 1967, en utilisant une exposition à de fortes concentrations de CO pendant un cours laps de temps et ont trouvé que la variable la plus importante était la durée de la tâche. L'analyse la plus simple de leurs résultats a révélé une augmentation significative des erreurs moyennes à des taux sanguins de HbCO aussi faibles que 3,2%, la courbe dose/réponse se situant entre les courbes de Beard et Wertheim (1967) et Stewart et al., (1973).

Le protocole expérimental de Beard et Wertheim, (1967) présentait les stimuli à des sujets en utilisant une méthode psychophysique, la méthode des différences de stimulus constant. Cette méthode mesure de façon plus juste la discrimination de durée auditive qu'une analyse fondée sur le pourcentage de réponses correctes. Lorsque Wright et Shephard (1978c) ont appliqué cette méthode psychophysique d'analyse à leurs résultats, les modifications de performance liées au CO qui avaient été observées antérieurement n'étaient plus évidentes. Ainsi, les résultats de Beard et Wertheim, (1967) ne peuvent être confirmés. En fait, si l'on accepte cette technique comme étant la méthode optimale d'analyse, les résultats de notre laboratoire corroborent l'allégation que la discrimination de durée auditive n'est pas modifiée à des taux de HbCO inférieurs à 8% de saturation. De même, Otto et al., (1978) n'ont observé aucune réponse à des taux de HbCO de 7,8%.

9.4.2 Fusion de papillotement auditif

Les variables ayant une influence sur la détection du papillotement auditif sont similaires à celles de la détection du papillotement visuel, c'est-à-dire principalement l'intensité, la fréquence et la fraction du temps du son (Millar et Gregory, 1972). Aucune réduction du seuil de fusion du papillotement auditif n'a été observée à des taux de HbCO allant jusqu'à 10% (Guest et al., (1970).

9.5 Efficacité cérébrale

L'efficacité cérébrale dénote la facilité avec laquelle l'information sensorielle est traitée; il s'agit de la faculté de réaction du système nerveux central à l'information sensorielle, du traitement de cette information et d'une décision au sujet de la direction dans laquelle doit se produire la réponse. Cette rubrique comprend donc la vigilance, l'estimation du temps, l'apprentissage et la mémoire, la performance mentale et cognitive et le temps de réaction de choix.

9.5.1 Vigilance

Plusieurs auteurs ont signalé une détérioration de la vigilance auditive ou visuelle à des taux assez faibles de HbCO. Lewis et al., (1970) n'ont pas tenté de définir les facteurs responsables de la diminution de vigilance auditive observée quand les sujets respiraient de l'air pompé près d'une artère routière à circulation modérée; les pressions de CO étaient apparemment supérieures à 1 Pa 40% du temps et supérieures à 3 Pa 4% du temps. Groll-Knapp et al., (1972) ont utilisé un test de vigilance auditive (détection de "sons légèrement plus faibles") pendant 90 minutes d'exposition à 5, 10 ou 15 Pa de Co. Ils ont observé une détérioration progressive de la performance, avec des modifications dans les potentiels des ondes cérébrales associées. On n'a malheureusement pas mesuré les taux de HbCO, mais ils ont probablement atteint 3,0, 5,4 et 7,6% environ. Haider et al., (1975), travaillant dans le même laboratoire, n'ont pas été capables de répéter ces observations. Fodor et Winneke, (1972) ont utilisé un type similaire de test et ont trouvé une détérioration importante dans la détection des signaux après de 80 à 110 minutes d'exposition au CO (5 Pa, équivalant à un taux sanguin de HbCO d'environ 2,3 - 3,1%). Toutefois, l'effet disparaissait à mesure que l'exposition continuait. Winneke, (1974) a effectué d'autres expériences à des pressions de CO de 5 et 10 Pa; même si le taux de HbCO a probablement atteint 9%, il y a eu une petite amélioration (négligeable) dans la détection des signaux, contrairement aux erreurs observées durant une exposition au chlorure de méthylène.

Horvath et al., (1971) ont utilisé un test analogue de vigilance visuelle (détection d'une pulsation lumineuse légèrement plus intense). Les sujets respiraient de l'air contenant des pressions de CO de 2,6 Pa et de 11,1 Pa pendant 60 minutes. À 11,1 Pa, il y a eu une diminution significative du nombre de signaux détectés (un taux moyen de HbCO d'environ 5% pour 10 sujets non fumeurs); néanmoins, l'effet n'a pas été observé quand la fréquence des signaux est passée de 2 à 10 par intervalle de 3 minutes. Beard et Grandstaff, (1972) ont demandé à leurs sujets de signaler des pulsations lumineuses plus courtes. Ceux-ci travaillaient dans une cabine audiométrique et étaient exposés à 5,0, 17,5 ou 25 Pa de CO; les taux de HbCO sont passés de moins de 1% à 1,8, 5,2 et 7,5% respectivement pendant une période d'exposition de 50 minutes. Il y a eu une détérioration significative de la détection des signaux aux deux doses les plus faibles de CO, mais celle-ci est retournée presque à la normale à un taux de saturation de 7,5% (une observation qui rappelle celle de Fodor et Winneke, 1972). Le paramètre (discriminabilité) de la détection des signaux a diminué aux deux plus faibles doses alors que β (critère du sujet, une mesure de précaution) a augmenté. Le niveau d'éveil est critique dans des études sur

la vigilance. Winneke et al., (1976) n'ont pas été capables de répéter les résultats de Horvath et al., (1971) avec des conditions qui éliminaient l'isolement sensoriel. D'autres chercheurs dans le laboratoire de Horvath (Christensen et al., 1977) n'ont pas réussi, non plus, à montrer une détérioration de la vigilance visuelle à un taux de HbCO de 6% lorsque les expositions étaient effectuées dans une cabine en plastique transparent. En outre Benignus et Otto, (1977) n'ont pas trouvé de détérioration dans la performance d'une tâche de surveillance numérique visuelle pour des taux de HbCO allant jusqu'à 12,6%.

9.5.2 Estimation du temps

Les tâches portant sur l'estimation du temps ont quelques ressemblances avec les tests de discrimination de durée auditive qui ont été discutés, mais elles dépendent de repères temporels internes. Sollberger, (1967) a fait une distinction entre le sens de la durée du temps (ce qui nécessiterait seulement une minuterie) et le sens du temps ou de l'orientation (ce qui nécessiterait l'utilisation de véritables chronomètres). C'est pourquoi, on peut considérer que l'estimation du temps est différente de la discriminatior de durée auditive.

Dans l'expérience de Beard (1969), 7 sujets (a) appuyaient sur un bouton pendant une période estimée de 30 secondes et (b) touchaient les mêmes boutons à des intervalles de 10 secondes. Beard a observé une détérioration significative de l'estimation de la période de 30 secondes après 75 minutes d'exposition à 5 Pa de CO (un taux prévu de HbCO inférieur à 3% de saturation), mais la détérioration dans l'estimation des intervalles de 10 secondes était négligeable. Beard et Grandstaff (1972) ont trouvé des résultats confirmant l'augmentation dans l'estimation du temps de 30 secondes avec une exposition de 5 Pa de Co, mais ont aussi trouvé une augmentation marquée dans l'estimation de 10 secondes.

Stewart et al., (1970), O'Donnell et al., (1970), Mikulka et al., (1970) et Weir et al, (1973) ont tous inclus dans leurs protocoles expérimentaux des tâches d'estimation de temps brefs (i.e. 10 secondes ou moins). Aucune "information en retour" concernant l'exactitude des réponses n'a été fournie aux sujets. De plus, ceux-ci ont eu la permission de marcher et de s'étirer entre les tests pour diminuer la fatigue et leur sentiment d'ennui. Weir et al., (1973) ont été le seul groupe à trouver une modification significative (une réduction plutôt qu'une augmentation, et ce, uniquement à un taux de HbCO de 20% de saturation). O'Donnell et al., (1971) ainsi que Stewart et al., (1973) ont observé une augmentation marquée dans l'estimation de la durée de 30 secondes à un taux de HbCo de

9,4%, mais uniquement au cours de l'isolement sensoriel. Il est donc probable que les résultats de Beard, (1969) et ceux de Beard et Grandstaff, (1972) soient attribuables au manque d'intérêt et à l'isolement sensoriel dus au fait que leurs sujets avaient effectué une même tâche répétitive tout au long de l'expérience.

9.5.3 Apprentissage et mémoire

Tant Beard et Grandstaff, (1972) que Wright, (1976) ont trouvé qu'un taux de HbCO de 7,5% ne modifiait pas la rétention à court terme de chiffres. Au contraire, Bender et al., (1971) ont trouvé une diminution significative dans la rétention de chiffres dans l'ordre inversé (mais non dans l'ordre correct), ainsi qu'une augmentation significative dans le temps nécessaire pour mémoriser des syllables sans signification, à un taux de HbCO de 7,2%. La tâche portant sur des syllables sans signification met en jeu la mémoire à long terme comme dans le cas des chiffres dans l'ordre inversé (Fitts et Posner, 1967). Le CO ne semble pas influer sur la mémoire à court terme, mais sur la mémoire à long terme.

9.5.4 Performance mentale et cognitive

Il reste à résoudre beaucoup de questions au sujet des effets du CO sur la performance mentale et cognitive. Schulte, (1963) a trouvé une corrélation significative entre la performance mentale et l'exposition au CO, avec une diminution marquée de la vitesse dans des tests consistant à donner une réponse en fonction de lettres et de couleurs, à souligner des noms pluriels, à barrer des t, et des tests d'aptitude au calcul à un taux de HbCO d'environ 8%. L'exactitude des mesures des taux sanguins de HbCO a cependant été mise en doute puisque les valeurs initiales de HbCO se rapprochaient de zéro même chez les fumeurs (Beard, 1969; O'Donnell et al., 1970). De même, l'interprétation de l'étude de Lewis et al., (1970) est douteuse, car même si ces auteurs ont observé des augmentations significatives dans le temps nécessaire pour effectuer des tâches, tant de calcul que de compréhension, ils n'ont pas mesuré la teneur en CO de l'air près de la route. O'Donnell et al., (1971a) n'ont pas trouvé de détérioration significative du calcul mental à des taux de HbCO aussi élevés que 12,7%, et ce, même si les temps de réponse étaient 10% plus lents à 15 Pa qu'à 7,5 Pa de CO. Néanmoins, leurs sujets étaient peu nombreux (n de 4 seulement) et spécialisés (entraînés à l'altitude) par rapport aux pompiers de l'étude de Schulte, (1963). De petites modifications du sommeil, jugées peu fiables, ont été considérées comme une indication possible de réduction de l'activité du système nerveux central (O'Donnell et al., 1971a). Bender et al., (1971) ont trouvé une détérioration significative dans l'identification de lettres, dans la mémorisation de syllabes sans signification et de chiffres dans l'ordre inversé à un taux de HbCO de 7,2%

(10 Pa de CO). Toutefois, aucune différence n'a été observée dans d'autres tests comme des problèmes de calcul, d'analogie et de sélection de formes, toutes les modifications étant négligeables à un taux de HbCO plus faible (4,9% de saturation, Fodor et Winneke, 1972). Enfin, Beard et Grandstaff, (1972) n'ont pas observé de modification dans la performance d'une tâche de recherche visuelle et de sélection à des taux de HbCO de 7 et 8%.

9.5.5 Temps de réaction de choix

Le temps de réaction de choix, contrairement au temps de réaction simple, requiert une décision avant qu'une réponse puisse être donnée. Ramsey, (1970, 1972, 1973) a utilisé cette tâche pour mesurer des modifications dans la fonction du système nerveux central tant chez des adultes en bonne santé que chez des personnes ayant une affection quelconque. Il a observé une augmentation significative des temps de réaction (Ramsey, 1970) après 90 minutes d'exposition à un trafic intense (3,8 Pa de CO, taux estimés de HbCO de 3,5 à 4,0%). Dans une étude subséquente (Ramsey, 1972), à un taux de HbCO de 5%, l'augmentation dans le temps de réaction n'a été significative que lorsque les résultats des sujets normaux, emphysémateux et anémiques, étaient groupés ensemble. Chez des personnes en bonne santé (étudiants universitaires), Ramsey, (1973) a trouvé une diminution dans le temps de réaction de choix lors d'expositions pendant 45 minutes à des pressions de CO de 65 ou à 95 Pa (taux sanguins de HbCO de 7,6 et 11,2%). Fodor et Winneke (1972) n'ont trouvé aucune modification à un taux de HbCO de 5,3%.

9.6 Performance psychomotrice

Fleishman (1954) a décrit une décomposition factorielle de la performance psychomotrice. En général, la présente revue suit ce plan, mais nous avons changé l'ordre pour l'adapter aux deux principaux groupements de vitesse et de précision, comme l'ont suggéré Fodor et Winneke, (1972). Étant donné la nature multifactorielle de la performance d'habileté, plusieurs auteurs ont utilisé de vastes batteries de tests permettant des comparaisons multiples entre le CO et l'air. Malheureusement, l'analyse statistique n'a pas toujours permis de faire de façon appropriée de telles comparaisons du fait de l'emploi de techniques à plusieurs variables ou de l'importance accordée à des seuils de probabilités prudents.

9.6.1 Vitesse de mouvement

Aucune détérioration de la performance imputable au CO dans le mouvement des poignets ou des doigts n'a été observée à des taux de HbCO allant jusqu'à 20% (Fodor et Winneke, 1972; Sayers et al., 1929; Weir et al., 1973). Fodor et Winneke (1972) ont aussi trouvé que le CO n'avait pas d'effet sur la vitesse du mouvement du bras à des taux de

HbCO allant jusqu'à 5,3%. Plusieurs auteurs n'ont observé aucun effet significatif du CO sur le temps de réaction simple avec une augmentation de HbCO de 3,4% (Wright et al., 1973), une augmentation de 6 à 8% (Rummo et Salarnis, 1974), des taux allant jusqu'à 16% (Stewart et al., 1970) et des taux allant de 20 à 30% (Sayers et al., 1929). Il y a cependant un rapport (Ramsey, 1972) qui ne corrobore pas ces résultats. Les sujets de Ramsey comprenaient 20 personnes normales, mais aussi 20 patients atteints d'anémie bénigne et 20 emphysémateux. Après 45 minutes d'exposition à 30 Pa de CO (taux de HbCO d'environ 4,5%), il y avait une augmentation légère, mais statistiquement significative dans le "temps de réaction à un stimulus visuel"; il est probable que cette tâche comportait un élément de choix (i.e. il s'agissait donc d'un temps de réaction complexe).

9.6.2 Précision du mouvement

La plupart des expériences comprenant des tests de coordination, de poursuite, de stabilité et de dextérité se sont révélées négatives. Dans les tests de dextérité de Singer, les sujets devaient saisir, libérer, manipuler et assembler de petits objets, comme dans le cas du test de dextérité de Crawford (broche et collier) (Stewart et al., 1970) ou le test d'encastrement de Purdue (Bender et al., 1971; Fodor et Winneke, 1972); les aptitudes requises sont la dextérité des doigts et la coordination main-oeil. Fodor et Winneke, (1972) n'ont pas trouvé de détérioration significative à des taux de HbCO allant jusqu'à 5,3%, mais Bender et al., (1971) ont noté une détérioration significative après 3 heures et demie d'exposition à 10 Pa de CO (un taux moyen de 7,2% de saturation). Stewart et al., (1970) ont signalé une corrélation significative entre la diminution de la performance et l'exposition au CO (2,5, 5,0 et 10 Pa de CO pendant huit heures), mais ont considéré que cette relation était douteuse.

Aucun effet du Co sur la dextérité manuelle contrôlée n'a été observé à des taux de HbCO allant jusqu'à 20% de saturation (Fodor et Winneke, 1972; Weir et al., 1973) et aucun effet sur la dextérité manuelle n'a été observé à des taux allant jusqu'à 13% de saturation (Stewart et al., 1970).

Dorcus et Weigand, (1929) ont constaté une certaine détérioration de la stabilité bras-main après cinq heures d'exposition à 40 Pa de CO. Toutefois, aucun effet significatif n'a été démontré à des taux de HbCO allant jusqu'à 13% (Stewart et al., 1970) ou de 20 à 30% (Sayers et al., 1929). Il pourrait être souhaitable de reprendre ces expériences à des pressions plus faibles de CO puisque Fodor et Winneke (1972) ont trouvé un effet marginal ($P < 0,10$) à un taux de HbCO de 5,3% tandis que Johnson et al., (1974) ont observé une détérioration de la coordination main-oeil chez des péagistes exposés au CO.

Fodor et Winneke, (1972) n'ont pas trouvé d'effet sur la coordination psychomotrice à un taux de HbCO de 5,3%. O'Donnell et al., (1971) ont utilisé une tâche de poursuite dans laquelle les sujets devaient garder une aiguille dans les limites prescrites sur un cadran pendant une minute tout en surveillant trois autres cadrans. Aucun effet n'a été observé à des taux de HbCO allant jusqu'à 12,7%. Dans une seconde version de ce test, les mouvements correctifs sont devenus plus difficiles avec le temps et les auteurs ont noté la période pendant laquelle les sujets pouvaient s'acquitter de la tâche (Mikulka et al., 1970). Une détérioration transitoire de la performance a été observée après deux heures d'exposition à 5,0 ou 12,5 Pa de CO (taux final de HbCO, 3 ou 6%). Les auteurs ont cependant conclu que l'effet n'était pas statistiquement significatif et Hanks (1970) n'a pas trouvé de détérioration dans la performance de la même tâche après 4 heures et demie d'exposition à 10 Pa de CO.

Aucune ataxie ou détérioration du contrôle postural n'a été observée à des taux de HbCO allant jusqu'à 20% (O'Donnell et al., 1971; Weir et al., 1973).

9.7 Conduite automobile

Si on considère que l'automobile est la principale source d'oxyde de carbone ambiant, il n'est pas surprenant que les évaluations de la performance aient été graduellement élargies de façon à inclure des tests comportant des simulateurs de conduite et des tests effectués "sur la route". Une détérioration de l'aptitude à conduire peut avoir des conséquences importantes tant en soi que comme cause d'accidents routiers. Malheureusement, les résultats obtenus ont fait l'objet de sévères critiques à cause d'une publication incomplète, de la faiblesse des méthodes expérimentales et statistiques, et du fait que les simulateurs habituels ne reproduisaient pas fidèlement une situation normale de conduite. Quoi qu'il en soit, la nécessité d'une attention continuelle constitue un des mérites de certains dispositifs de tests. Ce genre de tests demande beaucoup d'efforts du système nerveux central qui doit alors utiliser ses capacités mentales "de réserve" (Ashton et al., 1972 a, b), capacités dont on ne doit pas sous-estimer l'importance.

Forbes et al., (1937) ont augmenté les taux de HbCO jusqu'à des valeurs aussi grandes que 30%, puis ont examiné les temps de réaction, la coordination et la perception dans le contexte de la conduite automobile. Les auteurs ont affirmé que même si leurs sujets pouvaient se concentrer assez longtemps pour effectuer raisonnablement bien une tâche psychomotrice, ils étaient subjectivement conscients de la diminution de leur capacité de conduite. Les résultats de Rockwell et de ses associés (Ray et Rockwell, 1970; Rockwell et Ray, 1967; Rockwell et Weir, 1975) laissent supposer que la capacité de conduire peut être diminuée. Toutefois, dans ces expériences, les taux de HbCO ont atteint des valeurs élevées (10-20%) et les résultats sont restés en grande partie à l'étape préliminaire.

Wright et al., (1973) ont examiné un groupe mixte de fumeurs et de non-fumeurs auxquels ils avaient administré, à simple insu et en un court laps de temps, une quantité de CO suffisante pour augmenter les taux sanguins de HbCO de 3,4% en moyenne. Les cotes attribuées à plusieurs mesures d'habitudes prudentes de conduite ont montré de petites détériorations de la fonction après inhalation de CO. Ces modifications n'étaient cependant pas significatives si on se fonde sur une analyse statistique prudente. Rummo et Sarlanis, (1974) se sont servis d'un simulateur pour tester les réponses aux ralentissements d'une automobile que les sujets suivaient. Ceux-ci ont décrit que la méthode était "réaliste mais ennuyeuse". Il y a eu détérioration de plusieurs mesures de performance avec une augmentation de HbCO de 6 à 8% (exposition à 80 Pa de CO pendant 20 minutes); il y a eu augmentation des temps de réponses et diminution du nombre de changements de direction du volant. Toutefois, ces modifications n'étaient significatives que si les résultats obtenus pour un fumeur étaient exclus.

Les études "sur route" de Weir et al., (1973), McFarland, (1973), Ray et Rockwell, (1970), Rockwell et Ray, (1967) et Rockwell et Weir, (1975) corroborent l'idée que l'exposition au CO peut nuire à la sécurité routière. Les capacités mentales de réserve ont été réduites au moyen d'occulusions visuelles et les changements de direction du volant ont fourni une mesure objective du contrôle de la conduite. Les résultats de Weir et al., ont révélé une diminution perceptive avec une augmentation des taux de HbCO (7 et 12% de saturation); il y a eu aussi une réduction du nombre de coups d'oeil dans le miroir avant de doubler en "saute-mouton", une augmentation dans les variations de vitesse du véhicule, une diminution de la capacité de contrôler la distance entre deux véhicules et une diminution des mouvements de direction à des taux de HbCO de 12%. McFarland, (1973) a trouvé que ses sujets devaient beaucoup plus surveiller la route à 80 km/h avec un taux de HbCO de 17% de saturation qu'ils ne le faisaient avec un taux nominal de HbCO; dans ses expériences, il n'y a cependant pas eu modification du nombre de changements de directions du volant.

10. ADAPTATION À L'EXPOSITION À L'OXYDE DE CARBONE

10.1 Court terme

Parmi les adaptations possibles à court terme diminuant la toxicité d'une exposition donnée au CO, mentionnons l'augmentation du débit sanguin cérébral et coronarien. Nous avons mentionné certaines expériences montrant un effet du CO à de faibles concentrations de HbCO au début d'une exposition, mais cette réponse disparaissait à mesure que l'expérience se poursuivait.

L'expérimentation animale montre clairement l'augmentation du débit sanguin coronarien (Ayres et al., 1970; Young et Stone, 1976), soulevant ainsi la possibilité qu'une portion de la population (les personnes atteintes d'athérosclérose coronarienne) soit moins capable de s'adapter à court terme à de fortes concentrations de CO.

10.2 Acclimatation à long terme

Haldane et Priestley, (1935) ainsi que Killick, (1936) ont signalé un degré considérable d'acclimatation au CO chez les êtres humains, avec une diminution des symptômes, une diminution de la fréquence cardiaque et une réduction de 30 à 50% du taux de HbCO à l'équilibre durant des expositions successives à une même concentration de CO. À l'époque de ces études, les chercheurs supposaient l'existence d'un transport actif du CO ou de l'oxygène, ou des deux, au niveau de la membrane alvéolaire. Cependant, les méthodes pour mesurer la HbCO étaient grossières; des problèmes techniques ont donc pu conduire à ces résultats. L'expérimentation animale (Clark et Otis, 1952; Gorbatow et Noro, 1948; Killick, 1937; Zebro et al., 1976) a aussi donné des indications de l'existence d'ajustements considérables à long terme au CO. Chose surprenante, Killick, (1936) n'a observé aucune augmentation du nombre de globules rouges ou du taux d'hémoglobine. Toutefois, une polyglobulie a couramment été observée (voir par exemple Brieger, 1944; Hahn-Pedersen, 1962; Syvertsen et Harris, 1973; Theodore et al., 1971). Vernot et al., (1970) ont exposé des singes rhésus et des beagles à des pressions de CO de 5 à 50 Pa pendant 11 à 26 semaines; le nombre de globules rouges, les taux d'hémoglobine et les valeurs de l'hématocrite ont commencé d'augmenter au cours de la première semaine d'exposition puis se sont stabilisés à un niveau élevé après un mois d'exposition. Dans la polyglobulie, le sang était normochrome et contenait des normocytes; une fonction linéaire de la concentration du CO a été utilisée. Jones et al., (1971) ont observé une augmentation de la teneur en hémoglobine et de l'hémoglobine chez des rats, des cobayes, des singes et des chiens exposés à 9,6 et 20 Pa de CO pendant 8 heures par jour, du lundi au ventredi, pour un total de 90 jours. Toutefois, aucune modification n'a

été observée à 5,1 Pa de CO. Le concept d'un seuil dose-réponse est renforcé par des résultats négatifs chez des singes ayant des taux de HbCO de 8% (Eckardt et al., 1972), mais on a obtenu des résultats positifs après 3 semaines à 10 et 15% de HbCO (De Bias et al., 1973). Chez les êtres humains, des résultats obtenus dans des centres de sevrage tabagique (Rode, 1970) laissent supposer l'apparition d'une polyglobulie en réponse à un taux habituel de HbCO de 7% de saturation, alors que les rapports de Mexico indiquent qu'une baisse de 7 à 8% dans la saturation de l'oxygène artériel induit une polyglobulie au cours d'une période d'au moins deux à trois semaines (Shephard, 1970). Ce processus semble être relativement lent puisque Kjeldsen et Damgaard, (1968) n'ont pas trouvé d'augmentation après 8 jours d'exposition intermittente à 500 Pa de CO (taux moyen de HbCO, 13%).

Des auteurs ont signalé que la concentration du 2,3-diphosphoglycérate (DPG) des érythrocytes diminuait avec une assez brève exposition (24 heures) à de fortes pressions de CO (HbCO, 20%) (Åstrup, Kjeldsen et Wanstrup, 1970). Cet effet est associé à une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et à un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de la HbO_2 (l'effet Haldane). D'autres chercheurs n'ont pas trouvé de modification (Mulhausen et al., 1968; Radford et Kresin, 1973) ou ont observé une augmentation (Dinman et al., 1970). Dans le cas d'une hypoxie hypoxique, la courbe de dissociation de la HbO_2 se déplace vers la droite; cette modification est associée à une élévation des concentrations du 2, 3-DPG des érythrocytes (Benesch et Benesch, 1967). Le mécanisme exact n'a pas encore été éclairci, mais il se peut que des taux élevés de HbCO (20% et plus) produisent une diminution des concentrations de 2, 3-DPG, alors que des taux faibles de HbCO (16 à 20%) augmentent les concentrations de 2, 3-DPG (Dinman, Eaton et Brewer, 1970).

11. INTERACTIONS

11.1 Haute altitude

Une proportion importante de la population mondiale vit à haute altitude. Peu d'études ont été faites sur la toxicité du CO chez les populations vivant à haute altitude, cas où l'acclimatation à l'hypoxie peut diminuer les risques (Master, 1976; Weiser et al., 1979). De nos jours. cependant, de nombreux vacanciers d'âge moyen visitent les régions élevées du monde. Dans ces endroits, le froid et la compression réduite des moteurs d'automobiles ainsi que l'étroitesse des vallées peuvent favoriser l'accumulation de fortes concentrations de CO. L'hyperventilation peut favoriser tant l'absorption du CO (Forbes et al., 1945) que son élimination subséquente. Mais plus la pression partielle de l'oxygène est faible, plus la rétention de CO se trouve favorisée. Le rythme de l'élimination qui en résulte est ainsi relativement indépendant de l'altitude, au moins jusqu'à 3000 mètres (Gorodinsky et al., 1970).

Tant Forbes et al., (1945) que Lilienthal et al., (1946) ont étudié des équivalents de HbCO résultant d'une combinaison d'exposition à l'altitude et au Co. McFarland et al., (1944) ont calculé des "altitudes physiologiques" en fonction de l'altitude réelle et du taux de HbCO. Les travaux de ces auteurs ont porté sur des altitudes assez élevées (1500 - 5000 mètres). La réduction de la discrimination d'intensité visuelle produite par une augmentation donnée du taux de HbCO était équivalente à la réduction obtenue par une même diminution du taux de HbO_2. Pitts et Pace, (1947) ont fondé leurs comparaisons sur la fréquence cardiaque à des altitudes entre 2000 et 3000 mètres. Ils ont estimé qu'une augmentation de 1% de la HbCO était associée à une augmentation d'altitude de 108 mètres. À partir de cette estimation, on pourrait être porté à conclure qu'une augmentation d'altitude de 1000 mètres produira une augmentation de la HbCO de base de 9%. Toutefois, selon des études plus récentes, l'effet hypoxique de l'altitude ne serait pas linéaire, et il y aurait peu de réactions physiologiques à une altitude inférieure à 2500 mètres (Buskirk et al., 1967). La forme sigmoïde de la courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine explique l'existence de ce seuil (Ernsting et Shephard, 1951). On ne sait pas exactement jusqu'à quel point le seuil d'altitude peut être modifié par des modifications induites par le CO dans la forme de la courbe de dissociation de l'oxygène.

11.2 Autres polluants atmosphériques

L'oxyde de carbone peut réagir avec d'autres polluants atmosphériques et en modifier la concentration. Néanmoins, les indications d'une interaction biologique avec d'autres polluants sont beaucoup plus contestables. Selon des expériences sur des animaux, il

serait possible que 5 Pa de CO aient des effets additifs avec le NO_2 (Busey, 1972; Nakajima et al., 1972) et l'ozone (Murphy, 1964). Chez l'homme, il n'y a pas eu interaction entre le CO (3-5 Pa) et le peroxyacétylnitrate (Drinkwater et al., 1974), le SO_2 ou l'ozone (Hackney et al., 1975), bien qu'un rapport ait signalé une augmentation de la toxicité du CO (1 mg/m^3) en présence de phénol et de poussières (Elfinova et al., 1972). La principale preuve théorique d'une interaction semblerait être une augmentation de la mortalité lorsqu'une intoxication oxycarbonée s'ajoute à une exposition à un agent causant un oedème pulmonaire; dans ce cas, une diminution supplémentaire du transport d'oxygène peut être léthale. Il peut y avoir augmentation du nombre d'accidents routiers et ferroviaires se produisant durant des périodes d'accumulation dense de particules (comme le brouillard de Londres) si la vigilance des conducteurs se trouve diminuée par une exposition au CO. Bien qu'il n'existe pas de bonnes données sur ces risques, ils ne sont probablement pas le facteur déterminant dans les décisions portant sur la qualité de l'air.

11.3 Drogues

Selon l'expérimentation animale, il semblerait que le CO diminue l'effet des stimulants (McMillan, 1974) et augmente l'action des dépresseurs (Montgomery et Rubin, 1971) y compris de l'alcool (Pankow et al., 1974). Chez l'homme, l'alcool ne semble pas interagir avec le CO, du moins à des taux sanguins de HbCO inférieurs à 12% (Rockwell et Weir, 1975; Stewart et al., 1974).

On peut prévoir une réduction de la tolérance à l'intoxication oxycarbonée chez les fumeurs qui forment 40% de la population adulte. En effet, les fumeurs de cigarettes ont des taux sanguins de HbCO de 5 à 10% de saturation. Cependant, le fait de fumer pendant plusieurs années donne lieu à des réactions d'adaptation comme une augmentation du taux d'hémoglobine. En pratique, l'exposition atmosphérique a donc comme seul effet de ralentir l'élimination de la pollution que les fumeurs s'imposent eux-mêmes.

12. GROUPES À RISQUES ÉLEVÉS

Un point important à considérer dans les décisions sur la qualité de l'air, c'est que l'exposition permise doit être tolérée non seulement par les jeunes adultes en bonne santé qui sont normalement les sujets d'expériences, mais aussi par les groupes à risques élevés dans la population - les très jeunes, les personnes âgées et les malades.

12.1 Foetus, nouveau-nés et femmes enceintes

Plusieurs auteurs ont discuté des effets nocifs de l'exposition au CO sur le développement du foetus (Åstrup et al., 1972; MacMahon et al., 1965) et sur la mortalité périnatale (Longo, 1977). Des concentrations éthiques empêchent l'administration délibérée de CO à des femmes enceintes. Les données se limitent donc à des expériences sur des animaux, à des accidents occasionnels et à des femmes qui fument. Dans ce dernier cas, une partie de la toxicité apparente peut être imputable à d'autres constituants de la fumée de cigarette ainsi qu'à des facteurs socio-économiques et génétiques liés à l'habitude de fumer la cigarette.

Dans les cas d'accidents et de suicides, la femme enceinte se trouve à avoir elle-même une sensibilité accrue à une intoxication oxycarbonée grave (Smith et al., 1935), du fait de l'augmentation du débit ventilatoire au repos et d'une tendance à l'anémie (Hellman et Pritchard, 1971). Une fois absorbé, le CO pénètre jusqu'au foetus à moins que l'exposition soit suffisamment grave pour que la mère meure très vite. Tant l'absorption que l'élimination du CO se produit de 2 à 3 fois plus lentement chez le foetus que chez la mère (Hill et al., 1977). Ainsi, après une exposition de courte durée au CO, les taux de HbCO présentent des maxima plus faibles chez le foetus que chez la mère. Par contre, sur une période de 24 heures, on peut observer des taux moyens de HbCO plus élevés chez le foetus. Pour une valeur donnée de HbCO, les effets sont plus nocifs chez le foetus parce que (i) la pression artérielle de l'oxygène est plus faible et (ii) qu'il y a peu de possibilités d'ajustements compensatoires dans la circulation foetale. Une étude sur les moutons a démontré que 57% des foetus mouraient lorsqu'ils accusaient un taux de HbCO de plus de 15% pendant 30 minutes ou plus (Longo, 1976), ce qui équivaut à environ 50% de réduction du débit sanguin foetal (Hill et al., 1977). Engel et al., (1969) ont trouvé que le CO se liait un peu moins à l'hémoglobine du foetus qu'à celle de la mère. Longo (1977) a cependant observé que le degré de saturation de la HbCO à l'équilibre était 25% supérieur chez le foetus que chez la mère (rapports allant de 0,6 à 1,6). Des effets nocifs peuvent résulter non seulement de la diminution du transport de l'oxygène, mais aussi de la diminution du métabolisme placentaire à un taux de HbCO de 7%. De plus, une production trois fois plus grande de CO chez la femme enceinte compromet encore davantage la santé du foetus.

Peu d'études ont été faites sur le nouveau-né. Lorsque des lapins sont exposés à d'assez fortes concentrations de CO (9 Pa) pendant 30 jours (HbCO maternel, 9-10%), le poids à la naissance se trouve diminué en moyenne de 11% et le taux de mortalité des nouveau-nés est plus que doublé (Åstrup et al., 1972). Lorsque des rats sont exposés à de fortes doses de CO (15 Pa) pendant la gestation, il y a une légère diminution (3%) du poids à la naissance, une diminution de l'activité comportementale avant sevrage, une diminution des taux de protéines dans le cerveau et une diminution du gain pondéral néonatal (Fechter et Annau, 1976). De hautes altitudes diminuent le développement du foetus avec possibilité d'effets additifs du fait de l'altitude et d'une hypoxie induite par le CO (New Mexico State Dept. of Health, 1975).

Des études sur les enfants de femmes qui fumaient 10 cigarettes ou plus par jour durant la grossesse ont démontré la possibilité d'effets à plus long terme. L'apprentissage de la lecture est affectée à l'âge de 7 ans (Davie et al., 1972; Goldstein, 1971) et à 11 ans, on observe 3 mois de retard dans les capacités générales, 4 mois de retard dans la lecture et 5 mois de retard dans les capacités mathématiques (Butler et Goldstein, 1973). Un rapport a signalé une instabilité psychomotrice et des difficultés d'apprentissage scolaire d'origine exclusivement organique (hyperkinésie) chez des enfants de femmes qui fumaient Denson et al., 1975). S'il est vrai que le CO cause réellement ces effets, on ignore encore, par contre, le taux critique de HbCO. Diverses études ont indiqué un taux de HbCO maternel variant en moyenne entre 4,1 et 6,7% et un taux foetal de 3,6 à 7,6% (Coburn, 1977).

Les jeunes enfants peuvent être plus sensibles au CO que les adultes à cause (i) d'un métabolisme plus élevé au repos et (ii) d'un niveau d'activités habituelles plus élevé. Cependant, la circulation périphérique est meilleure chez les enfants que chez les adultes. Une étude faite dans une garderie du centre-ville de Chicago a révélé une valeur moyenne de saturation de la HbCO de 6, 98% (Behrman et al., 1971).

12.2 Affections hypoxiques

Les personnes ayant une absorption réduite de l'oxygène pulmonaire ou une capacité réduite du transport de l'oxygène dans le sang (anémie, débit cardiaque faible, pO_2 artérielle réduite) courent plus de risques pour une exposition donnée de CO (Bartlett, 1968; Dinman, 1968; Permitt et Farhi, 1969). Tout particulièrement, des problèmes peuvent se poser si l'athérosclérose empêche une augmentation compensatrice de la circulation au niveau des muscles squelettiques et cardiaque. Selon certains rapports, l'athérosclérose aurait une prévalence de 12% environ aux États-Unis et, au total, plus de 20% de la population serait atteinte de divers troubles cardio-respiratoires. Selon d'autres

rapports, la prévalence d'angine stable grave ne dépasserait pas 2,1% (Moriyama et al., 1971). Plusieurs des conditions précitées provoquent une hyperventilation qui accélère l'absorption du CO (Cropp, 1970). Par contre, dans le cas d'une affection thoracique chronique, une réduction de la capacité de diffusion pulmonaire, une augmentation de l'érythropoïèse et un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxygène peuvent tous assurer une certaine protection contre le CO. Toutefois, chez les patients ayant une affection thoracique, l'écart dans la différence de l'oxygène artério-alvéolaire est plus grand que la normale, ce qui constitue un facteur défavorable. Dans une étude portant sur dix patients atteints d'affection pulmonaire obstructive chronique, une augmentation de 1,5 à 4,1% du taux de saturation de la HbCO a réduit de 33% le temps nécessaire pour provoquer une dyspnée d'effort. Il n'a toutefois pas été établi clairement si la modification de performance était d'origine respiratoire ou cardiaque (Aronow et al., 1977).

Chez une personne anémique, il y a non seulement au départ une diminution du transport de l'oxygène, mais de plus, une pression donnée de CO provoque un taux plus élevé de HbCO, d'où possibilité correspondante plus grande d'échappement extravasculaire de l'oxyde de carbone. La maladie hémolytique du nouveau-né ajoute une charge supplémentaire, celle d'une production accrue de CO endogène (Necheles et al., 1976; Oski et Altman, 1962).

12.3 Transfusions sanguines

Les donneurs de sang qui fument peuvent fournir un sang contenant 10% de HbCO ou plus (Shields, 1971; Stewart et al., 1973a). Ce taux se maintient au cours de l'entreposage du sang (Millar et Gregory, 1972) et constitue un danger particulier pour les nouveau-nés qui subissent des exsanguino-transfusions (Kandall et al., 1973).

13. TOXICITÉ AIGUË ET CHRONIQUE

L'exposition à de fortes concentrations de CO a comme principal intérêt d'identifier les tissus potentiellement sensibles en montrant des modifications qui auraient pu passer inaperçues à des doses plus faibles.

13.1 Toxicité aiguë

Les premières recherches (Dinman, 1974; Drinker, 1938; Grut, 1949; Haldane, 1895a; Haldane et Priestley, 1935; Killick, 1940; Silk, 1975) portaient sur les effets cliniques des intoxications oxycarbonées très graves et des tentatives de suicide. Les recherches plus récentes ont surtout porté sur les dangers que l'on rencontre en particulier dans la lutte contre les incendies (Barnard, Gardner et Diaco, 1976; Burgess et al., 1977; Mastromatteo, 1959 a, b), dans l'aviation (Howlett et Shephard, 1973) et au foyer (Wright, Polk et Shephard, 1974).

Tant Haldane (1895a) que Henderson et al., (1921) ont trouvé que les symptômes associés à une exposition prolongée au CO étaient liés au pourcentage de saturation de l'hémoglobine avec du CO, c'est-à-dire que les problèmes provenaient d'une hypoxie tissulaire. Une brève exposition à une très forte concentration de CO (35 kPa) provoque une céphalée frontale et une légère dépression cupuliforme du segment S-T de l'ÉCG à un taux de carboxyhémoglobine d'environ 10% (Stewart et al., 1973b). Dans les formes les plus habituelles d'intoxication accidentelle, un taux sanguin de HbCO de 20% s'accompagne habituellement de céphalée, de battements aux tempes, d'une certaine détérioration de la dextérité manuelle et de dyspnée à l'effort. À des taux de 30 à 40% de HbCO, la céphalée devient grave. On observe nausées, vomissements, vertiges et irritabilité; il peut y avoir des troubles de la vue, la peau présente une couleur rosée caractéristique ("rouge cerise") avec parfois des placards érythémateux. À des taux de 40 à 50% de HbCO, il peut y avoir baisse de la vue, douleurs thoraciques, confusion euphorique, incoordination et évanouissements pendant un effort. Enfin, des concentrations de HbCO supérieures à 50% peuvent causer la perte de conscience ou une hyperthermie, des convulsions et même le décès de la victime. Dans quelque 8% des admissions à l'hôpital pour oxycarbonisme, l'issue est fatale (Davidson, 1970). À des concentrations plus élevées (supérieures à 50 kPa), le décès par arythmie cardiaque peut survenir avant qu'il n'y ait augmentation substantielle du taux moyen de HbCO, une stase du sang anoxique provoquant une fibrillation ventriculaire (DeBias et al., 1976). Les organes les plus sensibles au CO sont le coeur et le cerveau, ce dernier montrant hyperémie, oedème et hémorragies pétéchiales avec ramollissement symétrique du noyau lenticulaire (Longo,

1977). Si le patient survit à cette crise, il peut y avoir des effets secondaires. L'électrocardiogramme montre parfois des modifications comme complexes ventriculaires prématurés, fibrillation auriculaire et anomalies de S-T pendant plusieurs semaines, tandis qu'un échocardiogramme peut révéler une anomalie du mouvement de la cloison ventriculaire gauche (Corya, Black et McHenry, 1976); toutes ces modifications laissent supposer des lésions myocardiques temporaires ou permanentes. Le cerveau peut aussi subir des dommages permanents (Shillito, Drinker et Shaugnessy, 1936; Smith et Brandon, 1973), bien qu'il soit difficile de documenter les symptômes habituels de tels traumatismes (changement de personnalité et troubles de la mémoire) en l'absence de renseignements antérieurs objectifs sur un patient. Dans une des études, 39 des 21 143 patients ont par la suite été placés dans des hôpitaux psychiatriques (Hartmann, 1972).

13.2 Toxicité chronique

Les problèmes relatifs à l'évaluation de la toxicité chronique du CO sont encore plus grands que ceux liés à la détermination de la toxicité aiguë. De fait, l'existence même d'un syndrome distinct de l'oxycarbonisme chronique reste incertaine, du moins chez l'homme (Dinman, 1974).

Certains animaux, comme le lapin, sont plus sensibles que d'autres. Chez le lapin, on a signalé des modifications pathologiques pour une exposition aussi petite que 4 heures à 10 Pa. Ces modifications comprennent une dégénérescence hyaline du muscle cardiaque associée à des anomalies de l'ÉCG (Ehrich, Bellet et Lewey, 1944; Kjeldsen, Thomsen et Åstrup, 1974; Wanstrup, Kjeldsen et Åstrup, 1969), des modifications dégénératives dans le cortex cérébral, le système limbique et le tronc cérébral avec des troubles associés de la posture, des réflexes et de la démarche (des chiens exposés à 10 Pa de CO pendant 11 semaines (Lewey et Drabkin, 1944)). On peut concevoir que des modifications dans le système nerveux central soient la conséquence de dommages cardiaques. Dans la plupart des expériences sur des animaux, une détérioration de la fonction du système cardiovasculaire et du système nerveux central n'a été observée qu'avec des taux de HbCO de 20 à 30% pendant une période prolongée. Toutefois, Shul'ga (1961) a signalé une altération de la chronaxie motrice et des changements pathologiques dans le système nerveux central chez des rats exposés à une pression de CO de 2,5 Pa à raison de 8 heures par jour pendant 10 semaines. Ni les dommages au SNC ni les modifications associées dans les taux de porphyrine n'étaient quantitativement documentés. Preziosi et al., (1970) ont observé diverses lésions cérébrales, un ÉCG anormal et une dilatation cardiaque avec amincissement, cicatrisation et dégénérescence du myocrade lorsque des chiens étaient

exposés à des pressions de CO de 5 à 10 Pa pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines. Lindenberg et al., (1961) ont présenté un rapport du même laboratoire décrivant des modifications de pression dans le ventricule droit et dans les artères chez des chiens ayant subi le même profil d'exposition. DeBias et al., (1976) ont observé un ÉCG anormal et une susceptibilité accrue à la fibrillation induite électriquement lorsque des singes Cynomolgus étaient exposés à une pression de CO de 10 Pa pendant 24 semaines. Nous avons déjà discuté des augmentations d'hémoglobine avec une exposition chronique au CO. Penney et al., (1974) ont trouvé une hypertrophie cardiaque chez des rats après deux semaines d'exposition massive (50 Pa de CO).

Grut, (1949) a signalé des symptômes chez l'homme à un taux de HbCO de 5%. Cependant, les symptômes mentionnés (céphalée, insomnie, fatigue, irritabilité, troubles de la mémoire, confusion, vertiges, troubles de l'humeur, symptômes cardiaques, troubles digestifs, diarrhée, hyperhidrose, soif et diminution de la libido) sont difficiles à évaluer puisque les sujets, tous conducteurs de voitures à gazogène, savaient qu'ils étaient exposés à ce gaz. Lindgren (1961) a comparé des groupes exposés avec des groupes témoins faisant un travail similaire. Il a aussi trouvé que les céphalées étaient plus fréquentes chez les sujets exposés, mais la fréquence des troubles en général était comparable dans les groupes exposés et les groupes témoins.

La polyglobulie est l'effet physiologique que l'on observe le plus couramment lors d'une exposition de longue durée à l'oxyde de carbone chez l'homme et chez des animaux. Parmi les autres effets à long terme signalés du CO, mentionnons une augmentation du nombre de réticulocytes (Kjeldsen et Damgard, 1968b) et du taux sérique de cholestérol (Kjeldsen et Damgaard, 1968a), une fuite de l'albumine des capillaires (Åstrup, 1972; Siggaard-Andersen et al., 1968), la formation d'un thrombus blanc capillaire (Niden et Schultz, 1965) et des changements possibles dans l'excrétion des électrolytes (Pauli et al., 1968 a, b), le temps de coagulation (Kalmaz et al., 1977; Sairo et El-Attar, 1968) et la production d'urine (Kjeldsen et Damgaard, 1968b).

14. ÉVALUATION

Nous avons déjà discuté de certains aspects sanitaires de l'intoxication aiguë et chronique. Les groupes sensibles comprennent les personnes atteintes d'anémie grave, d'affection pulmonaire chronique, d'athérosclérose des vaisseaux coronaires et périphériques, les foetus et les nouveau-nés. Les sujets qui seront abordés dans cette section comprennent les interactions avec les cardiophathies ischémiques, les accidents et les poursuites judiciaires. Les douleurs angineuses et les décès par cardiopathie surviennent à des pressions de CO particulièrement faibles et sont probablement le principal facteur à considérer dans l'établissement des normes de qualité de l'air pour le CO.

14.1 Cardiopathie ischémique

14.1.1 Expérimentation animale

Des expériences faites sur le lapin (Åstrup, 1969; Åstrup et al., 1967; Birstingl, Hawkins et McEwen, 1970; Kjeldsen, Wanstrup et Åstrup, 1968; Kjeldsen, Åstrup et Wanstrup, 1972; Thomsen et Kjeldsen, 1974; Wanstrup et al., 1969), le sagouin (Webster, Clarkson et Lofland, 1968) et le pigeon (Armitage, Davies et Turner, 1976) ont révélé que tous ces animaux étaient atteints d'athérosclérose à la suite d'une exposition de longue durée à l'oxyde de carbone. Toutefois, la plupart des articles sur ces expériences provenaient d'un seul laboratoire. En outre, dans plusieurs expériences citées, mais non toutes, il a été nécessaire de soumettre les animaux à un régime riche en cholestérol et de leur administrer de fortes doses de CO (20-30% de HbCO) afin d'obtenir des résultats positifs. Il y a eu accumulation de cholestérol dans les parois des vaisseaux ainsi qu'une scission associée des structures sous-intimales, interstitielles, infiltration de gouttelettes lipidiques et constitution d'un oedème. L'hypoxie peut induire des modifications parallèles (Boatman et Carter, 1973) et si on administre 28% d'oxygène en même temps que l'oxyde de carbone, les lésions n'apparaissent pas (Kjeldsen et al., 1968). La signification pathologique de ces observations est encore matière à controverse. Le CO augmente probablement la perméabilité pour les lipides des parois des vaisseaux (Parving, 1972; Siggaard-Andersen et al., 1968), bien qu'il puisse y avoir aussi inhibition de lipases (Kjeldsen et Damgaard, 1968a).

D'autres espèces (singes rhésus, babouins, beagles, rats et souris) n'ont pas montré de modification athéromateuse après une exposition allant jusqu'à 168 jours à une pression de 40 à 50 Pa (Theodore et al., 1971). De même, au Japon, les grands fumeurs ne semblent pas présenter un risque élevé de crises cardiaques ou d'athérosclérose (Kagan et al., 1974). Il est donc douteux que les résultats positifs pour les pigeons scandinaves

puissent s'appliquer à l'homme, même dans le cas des grands fumeurs soumis à un régime riche en cholestérol. Selon Tillmanns et al., (1975), une perfusion effectuée pendant la période post mortem démontre que l'exposition au CO entraîne une augmentation marquée de la fixation du cholestérol dans les artères coronaires humaines, mais ces modifications semblent des plus improbables aux pressions de CO observées habituellement en milieu urbain (0,1 - 1,0 Pa).

14.1.2 Études épidémiologiques

Les pompiers constituent un groupe fréquemment exposé à de fortes concentrations de CO. Selon un des premiers rapports (Dublin et Vane, 1947), ces hommes auraient l'indice de mortalité le plus élevé de tous les groupes professionnels, pour les décès d'origine cardio-vasculaire et rénale. Une étude portant sur les certificats de décès de 271 pompiers citadins canadiens a confirmé un surplus très significatif de décès par maladie cardio-vasculaire et rénale, (Mastromatteo, 1959b), tandis qu'une étude sur le stress a révélé qu'une proportion importante (10%) des électrocardiogrammes d'effort montraient une ischémie chez des pompiers californiens (Barnard et al., 1976). Dans toutes ces études, il est cependant difficile d'évaluer l'incidence des autres aspects délétères de la lutte contre les incendies - une vie sédentaire, des urgences stressantes intermittentes et une exposition à une vaste gamme d'agents toxiques.

Dans la région de Shinshu au Japon, on utilise fréquemment des braseros pour chauffer les pièces où se fait la fabrication de tatamis. Les pressions de CO se situent en moyenne à 7 Pa, avec des maxima de 30 Pa. Ces travailleurs accusent habituellement des taux sanguins de carboxyhémoglobine de 20-30% de saturation; la fréquence des cardiopathies athéroscléreuses est cinq fois plus grande chez cette population que chez les habitants des autres parties du Japon (Komatsu, 1955).

Les agents de circulation dans les tunnels constituent un autre groupe professionnel virtuellement sensible. Ayres et al., (1973) ont observé un taux moyen de HbCO de 2,9 ± 1,4% chez des employés non-fumeurs travaillant dans des tunnels (i.e. une valeur de 2 à 3 fois plus grande que la normale pour un citadin). Quelque 10% de ces polices avaient un ÉCG d'effort montrant une ischémie (proportion plus grande que prévue). La fréquence des crises cardiaques possibles ou manifestes n'était cependant pas supérieure à celle prévue d'après l'âge et la constitution de l'échantillon.

Gordon et Roger (1969) ont discuté des perturbations du rythme cardiaque chez des pompiers après une exposition au CO, toutefois il y avait peu de détails sur le degré de l'exposition.

Des chercheurs californiens se sont efforcés de trouver une relation entre les concentrations faibles de CO que l'on retrouve habituellement en milieu urbain et les décès d'origine cardio-vasculaire (Goldsmith et Landaw, 1968; Goldsmith et Aronow, 1975). Ce genre d'expériences présente une difficulté; on ne connaît pas avec exactitude la période de latence entre l'exposition au polluant, la manifestation des prodromes et la crise cardiaque. Cohen, Deane et Goldsmith, (1969) ont examiné les admissions à 35 hôpitaux de Los Angeles. Ils n'ont trouvé aucune association entre la concentration atmosphérique du CO dans le voisinage d'un hôpital donné et le nombre d'admissions pour infarctus du myocarde. Toutefois, le taux de létalité était lié à la concentration atmosphérique de CO le jour de l'admission dans les régions de forte pollution (moyenne hebdomadaire supérieure à 0,8 Pa de CO). Malheureusement, l'effet était dû davantage à une réduction du nombre de décès dans la région à faible pollution (taux de létalité 27 → 20%) qu'à une augmentation dans la région de forte pollution (taux de létalité 26 → 30%). En outre, des effets pouvaient être attribuables à des différences entre hôpitaux pour ce qui est des patients admis et des normes de soins médicaux. Pour éviter cette possibilité, l'effet n'a été observé que durant les mois d'hiver lorsque la pollution était élevée.

Une corrélation fausse peut aussi être liée à des facteurs saisonniers comme une épidémie de grippe ou même une variation dans le nombre de lits d'hôpital libres (puisque plusieurs crises cardiaques surviennent à l'extérieur du système hospitalier). Pour éviter cette critique possible,, Hexter et Goldsmith, (1971) ont relié les décès quotidiens à la pollution de l'environnement par une équation de régression multiple complexe, en numérotant les jours pour la tendance et en utilisant des termes harmoniques pour les variations cycliques dans des variables comme les saisons, la température et la pollution atmosphérique oxydante. L'effet résiduel était relativement restreint et pouvait être attribuable à certains contaminants atmosphériques non mesurés autres que le CO. Hexter et Goldsmith, (1971) ont cependant conclu que si la pression moyenne de CO pour 24 heures passait de 0,73 Pa à la valeur très élevée de 2,02 Pa, cette augmentation entraînerait une augmentation de 11 décès par jour dans la région de Los Angeles. De plus, cet effet disparaîtrait si on excluait les décès d'origine cardio-vasculaire. Curphey et al., (1965) ont fait des études post mortem sur 2207 cas de décès survenus dans la région de Los Angeles. Ils n'ont cependant trouvé aucune relation entre les taux de HbCO et la cause du décès. Kurt et al., (1978) ont trouvé une augmenttion du nombre de personnes se présentant à la salle d'urgence du Colorado General Hospital pour symptômes cardio-respiratoires lorsque la pression de CO dépassait 0,5 Pa (moyenne pour 24 heures) ou 1,1 Pa (moyenne pour 1 heure). Cependant, les taux de HbCO n'ont pas été

mesurés et les relevés des pressions de CO ne provenaient que d'une seule station de surveillance. De plus, l'altitude élevée (environ 1500 mètres) peut avoir augmenté la sensibilité de cette population au CO. Une recherche de l'hôpital Johns Hopkins présentait les avantages suivants: une population clairement définie et des diagnostics bien établis; malheureusement, dans cette étude, les concentrations de CO n'avaient été mesurées que dans une seule station d'échantillonnage et étaient relativement faibles (pressions partielles se situant entre 0 et 0,4 Pa comparativement à des pressions partielles supérieures à 0,9 Pa). À ce niveau de pollution, il n'y a pas eu "concentration" d'infarctus du myocarde ou de crises cardiaques les jours où il y avait augmentation de la pression mesurée de CO (Kuller et al., 1975). Les taux de HbCO mesurés post mortem étaient plus élevés dans les cas de décès par cardiopathie artérioscléreuse que dans le groupe témoin, et ce, même si les fumeurs étaient exclus. Cependant, ces résultats semblent être dus au fait que les auteurs ont inclus les patients souffrant d'une maladie induite par l'usage du tabac ou les patients dont l'habitude continue de fumer la cigarette n'a pas été signalée, puisque cette différence disparaît lorsqu'on exclut les anciens fumeurs de l'analyse.

Wald et al., (1973) ont examiné la prévalence de la cardiopathie artérioscléreuse chez des fumeurs et ont trouvé une relation avec les taux de HbCO, et ce, même après que les données ont été ajustées pour l'âge, le sexe, la durée de l'habitude de fumer, le taux sérique de cholestérol et la consommation signalée de cigarettes. Toutefois, il est concevable que, dans cette étude, le taux de HbCO n'ait simplement servi que d'indicateur pour certains autres constituants plus toxiques de la fumée de cigarette.

Nous pouvons conclure que certains faits indiquent qu'une exposition grave au CO augmente le risque de manifestation d'une cardiopathie ischémique chez l'homme et chez des animaux (Goldsmith et Aronow, 1975). Cependant, la dose-seuil semble plus élevée que la dose normalement rencontrée dans le milieu urbain (à moins que la personne ne soit sensibilisée par une exposition simultanée à de hautes altitudes). De plus, la population vulnérable est probablement plus petite que les 12% atteints de cardiopathie athéroscléreuse, se limitant en grande partie aux personnes ayant une angine instable ou un infarctus aigu du myocarde ou les deux.

14.1.3 Effets sur les coeurs malades

Ayres, Gannelli et Armstrong (1965) et Ayres et al., (1968, 1969) ont étudié les pressions des gaz coronaires durant une exposition de courte durée à de fortes concentrations de CO (100 Pa pendant 8 à 15 minutes ou 5000 Pa pendant 30 à 45 secondes, à des taux de HbCO de 6 à 12%). Ils ont observé une augmentation de la différence artério-veineuse

coronaire en oxygène tant chez les patients ayant un système vasculaire normal que chez ceux atteints d'athérosclérose coronarienne, ainsi qu'une réduction associée de l'extraction de lactate par le coeur. Des critiques ont laissé entendre que cet effet pouvait être dû à l'empoisonnement des enzymes du myocarde par les fortes concentrations transitoires de CO. Les réactions étaient moindres à la pression la plus faible de CO malgré une augmentation égale du HbCO, ce qui appuie en partie cette supposition (Ayres et al., 1970). Comme dans les expériences sur les animaux (Adams, Erickson et Stone, 1973; Young et Stone, 1976) on a constaté que les sujets normaux étaient capables de produire une compensation partielle à l'intoxication oxycarbonée par une augmentation du débit cardiaque et de la perfusion coronarienne (Adams et al., 1973; Ayres et al., 1968; 1969; Horvath, 1973), alors que ni le débit cardiaque, ni le débit coronarien n'étaient augmentés chez les sujets atteints d'une maladie coronarienne (Hersch, 1964). Permutt et Farhi, (1969) ont estimé qu'il faudrait une augmentation de 20% du débit sanguin coronarien pour compenser une augmentation de 5% du taux de saturation du HbCO chez des chiens. Adams et al., (1973) ont effectivement observé une augmentation de 13% du débit sanguin coronarien pour une augmentation de 4% de taux de HbCO ainsi qu'une augmentation de 54% pour une augmentation de 20% du taux de HbCO. Chose surprenante, les auteurs ont observé une certaine réduction de la tension artérielle de l'oxygène au cours de l'exposition au CO. Parmi les explications possibles, il y aurait une augmentation de l'effet de l'anastomose artério-veineuse et des troubles de la relation ventilation-perfusion dans les poumons associée à une baisse de la teneur du sang veineux mêlé en oxygène (Brody et Coburn, 1969), ainsi qu'un effet plus direct de la modification de l'aspect de la courbe de dissociation de l'oxygène. Le myocarde des angineux montre une réponse "hypoxique" typique durant une administration de CO. Aronow et al., (1974) ont constaté une augmentation des pressions télédiastoliques avec diminution de la $\frac{dp}{dt}$ ventriculaire gauche, de l'index systolique et du débit cardiaque en réponse à une augmentation de 2,05% de la teneur en carboxyhémoglobine.

Aronow et Rokaw, (1971) on démontré que le fait de fumer des cigarettes faites de feuilles de laitue (exemptes de nicotine) diminuait le temps nécessaire pour induire l'angor d'effort. Le taux de HbCO est passé de 1 à 8%, mais les autres facteurs liés au fait de fumer peuvent avoir contribué à l'aggravation de l'angor. La même critique s'applique aux expériences antérieures portant sur l'exposition à l'air aux alentours des autoroutes (Aronow et al., 1972). L'exposition au CO ne s'est pas faite à double insu (Theodore, 1973), et les effets pouvaient être dus à d'autres polluants que le CO. Au cours d'une même journée, les sujets de l'expérience ont parcouru une des voies rapides de Los Angeles dans une voiture aux vitres baissées; la concentration de Co ambiant s'est

maintenue en moyenne à 5,3 Pa et l'exposition a duré 90 minutes. Les taux sanguins de HbCO ont augmenté de 3,96% pour atteindre en moyenne 5,08%; il s'agit d'une augmentation étonnamment importante (Aronow et al., 1972; Haagen-Smit, 1966; Theodore, 1973). À cette occasion, on a constaté que le temps d'endurance lors d'une épreuve normalisée sur une bicyclette ergométrique avait diminué, passant de 249 à 174 secondes. L'abaissement du segment S-T indiquant une ischémie est apparu plus tôt, après moins d'exercice et à un produit moindre de la pression systolique par la fréquence cardiaque. À une seconde occasion, le même genre d'expérience a été répétée alors que les sujets respiraient de l'air comprimé. Le taux de HbCO est tombé à 0.65% et la performance n'a pas fluctué par rapport aux valeurs initiales mesurées comme témoins.

Plus tard, l'expérience a été répétée à double insu en laboratoire, les sujets respirant, dans un ordre aléatoire, de l'air comprimé et de l'air comprimé contenant du Co. Les jours où les sujets respiraient du CO, le taux de HbCO augmentait de seulement 1,65% en moyenne (au total, de 2,5 à 3,0%) tandis que le temps d'endurance sur la bicyclette ergométrique passait de 224 à 188 secondes. Le produit de la pression systolique par la fréquence cardiaque au début de l'angor a aussi diminué (Aronow et Isbell, 1973), bien que les auteurs n'aient pas observé de modifications de l'ÉCG dans aucune des épreuves d'effort. Le "fait de fumer passivement" a aggravé l'angine à une valeur mesurée encore plus faible (HbCO de 1,8 à 2,3%), bien qu'ici d'autres constituants de la fumée de cigarette aient pu compliquer la situation (Aronow, 1978). Une expérience à double insu sur l'inhalation du CO a été faite avec des patients atteints de claudication intermittente (Aronow, Stemmer et Isbell, 1974); les résultats on montré une réduction du temps d'endurance à l'effort de 174 à 144 secondes en réponse à une augmentation de 1,69% du taux de HbCO (au total, 2,8%).

Anderson et al., (1973) ont fait respirer à des sujets atteints d'angine stable de l'air ou du CO (5 ou 10 Pa) pendant 4 heures avant de leur faire subir l'épreuve du tapis roulant. Dans les deux conditions expérimentales (Δ HbCO, 2,9 et 4,5 % respectivement), il y a eu une réduction égale du temps nécessaire pour induire une angine, bien que la douleur ait duré plus longtemps avec la dose la plus forte de CO. Cinq des 10 sujets ont aussi montré un abaissement plus marqué du segment S-T après une exposition au CO, bien que le changement n'ait pas été statistiquement significatif. Chose surprenante, aucune des doses de CO n'a écourté la durée totale possible de l'effort.

K.H. Jones et J. Kuelson (sous presse, 1979) ont pris les résultats des trois expériences des laboratoires d'Aronow et d'Anderson et ont tenté de trouver une fonction continue qui rende compte des différences tant pour le temps nécessaire pour induire une angine, T, que pour le taux initial de HbCO. Leur équation a pris la forme suivante:

$$\frac{\Delta T}{T_o} = f(\Delta\% \text{ HbCO})$$

Les résultats ont montré une dispersion très grande, mais dans le cas des expériences d'Aronow du moins, les auteurs ont démontré une régression linéaire. Jones et Kuelson invoquent cet argument pour montrer qu'il n'y a pas de seuil pour l'aggravation de l'angine, c'est-à-dire que même une petite augmentation du CO produit certains effets nocifs.

Il reste encore à démontrer que l'exposition au CO augmente la fréquence et la gravité des douleurs thoraciques; il n'a pas été établi non plus que le CO cause d'autres complications ou raccourcit l'espérance de vie chez les angineux (Coburn, 1979). En effet, relativement peu de crises cardiaques surviennent pendant qu'un malade fume (Kuller et al., 1975) ou pendant d'autres situations où il y a exposition aiguë au CO. Par contre, il est généralement admis que de légères anomalies de l'ÉCG sont amplifiées quand des hommes d'âge moyen (apparemment en bonne santé ou atteints de cardiopathie ischémique manifeste) font des efforts après une exposition à l'oxyde de carbone (E.W. Anderson et al., 1971; 1973; Hackney et al., 1962). Dans l'expérimentation animale, au moins une étude a montré que le seuil électrique pour l'induction d'une fibrillation ventriculaire était moindre après inhalation prolongée d'oxyde de carbone (10 Pa pendant 24 semaines, taux de HbCO de 9% environ, DeBias et al., 1976). Thomsen et Kjeldsen, (1974) ont aussi décrit une dégénérescence des myofibrilles et une formation de myéline dans les mitochondries de lapins exposés à 10 Pa pendant 4 heures, avec un taux de HbCO de 8 à 9%. D'autres auteurs, au cours d'expériences avec des singes et des rats, n'ont trouvé aucun effet après une exposition à 10 Pa de CO pendant une période de 2 ans (Eckhardt et al., 1972; Stupfel et Bouley, 1970). Des mesures de la fonction cardiaque, comme les intervalles de temps systoliques, ne montrent pas de modifications après une exposition aux concentrations de CO observées normalement.

14.2 Accidents de la circulation

D'après les modifications psychomotrices dont nous avons discuté dans des sections précédentes, on peut prévoir qu'une exposition au CO entraînera une augmentation des accidents dans des tâches requérant de l'habileté, en particulier pour la conduite automobile où on rencontre de fortes pressions partielles de CO. Il y a cependant peu de données disponibles sur ce sujet (Chovin, 1967; Clayton et al., 1960; Goldsmith, Beard et Dinman, 1969; Ury, Perkins et Goldsmith, 1972). Les expériences visant à montrer une détérioration des capacités de conduite automobile (Wright et Shephard, 1978b; Wright et al., 1973) ont démontré des modifications relativement petites. Ceci peut s'expliquer de

deux façons: (i) les tâches habituelles liées à la conduite ne font pas appel aux "capacités de réserve" du conducteur moyen (Brown et Poulton, 1961), de sorte que ces capacités de réserve peuvent être utilisées durant une intoxication oxycarbonée et (ii), une légère dépression de la fonction cérébrale peut accentuer la "vigilance" du conducteur (Corcoran, 1965), maintenant ainsi, voire améliorant la performance. La proportion excessive d'accidents liés à l'alcool et la difficulté de rendre compte des effets dus au fait de fumer la cigarette rendent difficile la recherche épidémiologique sur la relation entre les accidents et les concentrations ambiantes de CO. L'action même de fumer une cigarette ainsi que l'exposition à la forte concentration de CO qui en résulte peuvent entraîner des accidents. En outre, il y a aussi une certaine corrélation entre l'usage du tabac et l'alcoolisme. Clayton et al., (1960) ont trouvé que 35% des conducteurs et des piétons mêlés à des accidents avaient un taux de HbCO supérieur à 3%. Par ailleurs, Yabroff et al., (1974) ont aussi trouvé une plus grande proportion de valeurs mesurées de HbCO supérieures à 5% parmi les conducteurs mêlés à des accidents fatals. Une troisième étude portant sur la région de Los Angeles a établi une relation significative entre la fréquence des accidents et le taux de polluants oxydants, mais n'a pas trouvé de relation entre les accidents et l'exposition au CO (Ury et al., 1972).

Dans certains accidents d'aviation, il y a eu intoxication oxycarbonée, celle-ci étant attribuable à un équipement d'alimentation en oxygène défectueux, à une contamination de la cabine par des gaz d'échappement, de la fumée de tabac et d'incendie (Blackmore, 1974; Howlett et Shephard, 1973).

15. OBJECTIFS ET CRITÈRES DE QUALITÉ DE L'AIR

Le choix des objectifs de qualité de l'air dépend non seulement de faits scientifiques et de leur interprétation, mais aussi des valeurs d'une société donnée: combien une collectivité est-elle prête à sacrifier en termes de biens matériels pour de l'air propre ou même pour la santé d'une minorité de sa population (Biersteker, 1972). Dans le cas de l'oxyde de carbone, le débat est encore plus brûlant vu la diminution des réserves de combustibles fossiles et le supposé conflit entre une utilisation propre et une utilisation efficace du moteur automobile (Heuss et al., 1971). Devrait-on viser à obtenir une sécurité totale ou simplement "une protection raisonnable de la santé publique" (Shy, 1973)?

Divers modèles de relations entre la pollution atmosphérique et la santé humaine ont été mis au point pour bien montrer les conséquences de l'adoption d'une norme particulière de qualité de l'air (D.O. Anderson, 1967; Colucci et al., 1973; Goldsmith, 1962; Goldstein, 1975; Hatch, 1962; Phair et Sterling, 1969). L'oxyde de carbone étant incolore et inodore, les considérations d'ordre esthétique sont secondaires. Certains effets sur les bactéries et sur la formation des feuilles ont été décrits à de fortes doses, toutefois, le facteur limitant est l'influence du CO sur l'homme.

Les questions d'ordre pratique qu'on se pose actuellement concernent l'existence possible d'un "seuil" au-dessous duquel il n'y a pas de réponse, ainsi que la linéarité de la réponse à des doses plus élevées de CO. Certains auteurs, Horvath et ses associés par exemple, maintiennent qu'il n'y a pas de modification dans l'apport maximal en oxygène quand le taux de HbCO est inférieur à 4%, bien que la détérioration de la réponse soit une fonction linéaire du taux de HbCO quand celui-ci est supérieur à 6% de saturation. Dans les conditions de repos, une compensation réflexe (une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène, par exemple) peut maintenir une fonction normale, mais essentiellement ce phénomène semble moins probable dans le cas d'un effort maximal. S'il n'y a pas de seuil, alors toute accumulation de polluant devient indésirable; on doit donc établir un niveau acceptable de risque, probablement en accordant une valeur monétaire à la santé ou à la vie des êtres humains (Duck, 1973; Goldberg, 1972). Si en fait il y a un seuil, celui-ci diffère probablement selon la fonction physiologique envisagée. Il devient alors nécessaire de décider quelles fonctions sont importantes à la santé (Ferris, 1978). Les parties les plus vulnérables semblent être le coeur, le cerveau et le muscle en activité.

Une analyse comparative des divers modèles disponibles de réponse humaine révèle cinq niveaux possibles de trouble. Pour le niveau A, le seuil dépend probablement de la sensibilité des tests; l'exposition se situe à une échelle permettant des ajustements

homéostatiques, de sorte que toute réponse est de courte durée et passe facilement inaperçue. Les Russes (par exemple Glass, 1975; Ryazanov, 1962) ont laissé entendre qu'un polluant ne doit avoir aucun effet déplaisant ou nuisible, tant direct qu'indirect sur l'homme. Il ne doit pas détériorer sa capacité de travail, ni troubler son humeur ou son bien-être physique. Toute réaction nécessitant une "adaptation" est considérée délétère et des normes rigoureuses de qualité de l'air sont prescrites en conséquence. On ne connaît pas le degré d'application des règlements.*

Dans notre société de libre entreprise (où les automobiles, y compris la Lada, sont de plus en plus nombreuses!), une des principales questions d'actualité demeure à savoir jusqu'à quel point on peut exploiter les réserves physiologiques de l'être humain pour en tirer des avantages économiques (Stern, 1965). Au niveau B, il y a des effets physiologiques bien déterminés et persistants, mais il se peut que les troubles observés n'aient pas de conséquences sur la santé (Heuss et al., 1971). Au niveau C (seuil d'alarme), il y a certains signes de tension; les efforts de compensation de l'organisme sont perceptibles et bien que les expositions demeurent tolérables, elles deviennent déplaisantes. Les niveaux D et E représentent une situation de danger comportant respectivement des risques de changements pathologiques et de décès; le nombre d'admissions à l'hôpital augmente et la population exposée montre une mortalité excessive (Biersteker, 1976).

Les niveaux de santé et de capacité de réponse des êtres humains se distribuent de façon asymétrique autour d'une médiane (Goldsmith, 1962). Par conséquent, une exposition à des concentrations même faibles d'un polluant donné peut avoir une incidence sur l'état de santé des quelques individus sensibles d'une population. Goldsmith (1962) a soutenu que les normes pour la collectivité devaient tenir compte du niveau pour lequel les premiers effets se manifestent chez les sujets sensibles plutôt que le niveau pour lequel il n'y a pas d'effet chez les personnes en bonne santé; des expositions un peu plus grandes peuvent être acceptables dans l'industrie. Hatch (1973) a suggéré que les normes de qualité de l'air en milieu industriel soient fixées en dessous de la limite de compensation physiologique, laissant ainsi une marge pour (i) toute exposition accidentelle plus grande et (ii) tout affaiblissement dû à l'âge, aux séquelles de maladie, à d'autres stress de l'environnement et aux effets cumulatifs possibles. Selon Beard et Wertheim (1967), la capacité d'effectuer une tâche donnée serait aussi un critère valable.

---

*La première impression du visiteur, c'est que la circulation routière est faible, mais qu'il y a beaucoup de pollution industrielle provenant de cheminées basses, mal conçues et mal situées.

Le rapport normes en milieu professionnel sur normes de l'air ambiant est une autre question philosophique fort controversée. Pour le NO_2, plusieurs auteurs ont proposé un rapport de 30:1 (Morrow, 1975; Guidotti, 1978). Appliqué au CO, ce rapport supposerait une exposition de 8h à seulement 0,17 Pa en moyenne avec des maxima de 0,67 Pa; il serait presque impossible d'obtenir ces valeurs dans une ville, et il resterait effectivement peu de marge au-dessus des niveaux "naturels". Pour l'oxyde de carbone, une façon plus réaliste d'aborder la question serait de décider d'un taux de HbCO insatisfaisant (en se basant sur des données physiologiques ou pathologiques), d'estimer le profil d'exposition ambiante nécessaire pour atteindre cette valeur limite et ensuite, d'appliquer un facteur de sécurité pour tenir compte des différences individuelles dans l'exposition et la sensibilité. Malheureusement, les marges de sécurité couramment acceptées ne semblent pas pouvoir non plus s'appliquer en pratique au CO. Morrow (1975) a affirmé qu'il y avait un parallèle entre la contamination des produits alimentaires et l'apport continu, mais grandement variable d'un polluant. Selon la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis, il devrait y avoir un rapport de cent à un entre la dose ne produisant pas d'effet chez deux espèces d'animaux (une pression de CO de 2,5 Pa environ) et la dose considérée sécuritaire (une pression non réaliste de 0,025 Pa environ). Alors qu'une marge centuple peut être souhaitable pour protéger la population contre le risque de mort, la cancérogenèse et la tératogenèse, elle est probablement trop grande pour assurer une protection contre des phénomènes comme la détérioration de l'estimation du temps.

Le Canada précise actuellement des objectifs de concentrations acceptables et souhaitables pour l'air ambiant (Ouellet, 1978), mais il y a alors possibilité de confusion; une norme unique serait donc préférable. La présente revue fait ressortir deux grands critères pour les taux sanguins insatisfaisants de HbCO. La valeur la plus faible est celle qui accélère l'apparition de l'angor. Chez les patients non-fumeurs sensibilisés par l'athérosclérose coronarienne, l'angor d'effort survient quand le taux sanguin de HbCO passe de sa valeur de base à un taux de saturation de 2,5 à 3,0%. Si on suppose que les personnes atteintes d'insuffisance cardio-vasculaire sont éliminées de certaines professions particulières, le second critère est alors la détérioration de la performance liée à des changements dans le fonctionnement du système nerveux central. C'est ce qui se produit lorsque le taux sanguin de HbCO des non-fumeurs augmente à un taux de saturation de 3 à 4%. À partir des Tableaux 2 et 4, on peut trouver les taux ambiants correspondants.

Les normes que l'on propose actuellement (Tableau 1) se fondent sur ces considérations générales, avec des variations dans les marges de sécurité. Par exemple, la concentration moyenne de 8,6 parties par million (environ 0,86 Pa) pondérée en fonction du temps à raison de 8 heures par jour a été prévue par les autorités américaines pour maintenir le taux de HbCO en dessous de 1,5 à 2%. Cet objectif peut être difficile à atteindre. Par exemple, dans des études portant sur les donneurs de sang, Stewart et al., (1974) ont trouvé que de 25 à 75% des prétendus non-fumeurs avaient des taux trop élevés de HbCO dans diverses grandes villes américaines. Néanmoins, les critiques ont exigé des normes plus rigoureuses en invoquant le fait qu'on ne tient pas sufisamment compte de (i) l'accélération de l'absorption du CO lors de l'activité physique (Tableau 3) et (ii) des maxima transitoires de CO. La première critique est justifiée puisque les sujets de la principale expérience étaient assis dans une automobile tout au long de l'exposition. La seconde critique l'est moins puisque des maxima de pollution ont probablement été observés pendant le parcours en automobile.

Parmi les autres limitations de la norme, mentionnons la nécessité d'autres données sur (i) les divers groupes à risques élevés (le foetus et le nouveau-né, les personnes âgées et les patients souffrant d'anémie, de choc opératoire, d'affection respiratoire chronique et d'affection cérébro-vasculaire), et (ii) une interaction possible avec d'autres agents stressants, comme l'altitude élevée (une norme exprimée en parties par million augmente les niveaux d'exposition à haute altitude).

Aux États-Unis, les normes ne peuvent être dépassées qu'une seule fois par année, ce qui signifie que les règlements tiennent compte des conditions atmosphériques extrêmement rares. Au Canada, l'utilisation d'une concentration moyenne ou d'une description plus complète de cette valeur présente certains avantages. Les moyennes pour 8 heures et pour une heure peuvent fournir la base principale du contrôle pour ce qui est de la capacité de l'organisme de répondre à une brève exposition à de très fortes concentrations et à une exposition prolongée à de faibles concentrations. Cependant, dans la mesure où il y a une certaine différence dans la distribution du CO entre une administration massive de courte durée et une exposition constante, il serait peut-être justifié d'échantillonner au moins de façon aléatoire les maxima des taux ambiants pendant une période de 5 minutes ou moins.

Tableau 1 - Recommandations mondiales pour la qualité de l'air

	Secrétariat de l'OMS (OMS, 1979)	Canada (Ouellet, 1978)		États-Unis (Environmental Protection Agency, 1971)				Japon (Environment Agency, 1975)	Allemagne de l'ouest (Ministre fédéral de l'Intérieur, 1974)	Russie (Krotov, 1975)
Durée de la période		Acceptable	Souhaitable	Niveau admissible maximal	Alarme	Danger	Risques sanitaires			
15-min ou moins	100 ppm plafond (10 Pa)									
30-min	50 ppm TWA* (5 Pa)									
1 heure	25 ppm TWA* (2,5 Pa)	30 ppm A† (3,0 Pa)	13 ppm A† (1,3 Pa)	35 ppm M†† (3,5 Pa)			125 ppm (12,5 Pa)			
8 heures	13 ppm TWA* (1,3 Pa)	13 ppm A† (1,3 Pa)	5 ppm A† (0,5 Pa)	8,7 ppm M†† (0,87 Pa)	30 ppm (3,0 Pa)	40 ppm (4,0 Pa)	50 ppm (5,0 Pa)	20 ppm A† (2,0 Pa)	26 ppm** (2,6 Pa)	
24 heures	10 ppm TWA* (1,0 Pa)							10 ppm A† (1,0 Pa)	9 ppm A† (0,9 Pa)	0,9 ppm (0,09 Pa)
HbCO permise pour les non-fumeurs[x]	2,5 - 3,0%			1,3% - 2,9%						

ppm = parties par million

* TWA (Time-weighted average), Moyenne pondérée en fonction du temps

† Concentration moyenne

†† Maximum à ne pas dépasser plus d'une fois par année

** 95% de la valeur de distribution intégrale

x Le taux de HbCO prévu varie selon l'équation utilisée et le niveau d'activité des sujets.

Tableau 2 - Différence dans les taux prévus de HbCO durant une exposition à 10 Pa de CO en utilisant les modèles de plusieurs auteurs

Au repos			Exercice léger			Auteurs
15-min	60-min	480-min	15-min	60-min	480-min	
1,0	2,3	14,4	1,7	5,3	38,4	Forbes et al., (1945)
0,8	1,9	11,5	1,6	4,7	34,1	Pace et al., (1946)
1,1	2,8	10,9	1,9	5,4	14,6	Hanks et Farquhar (1969)
1,5	3,5	13,0	-	-	-	Peterson et Stewart (1970)
1,2	3,0	12,4	2,0	5,7	15,9	Coburn et al., (1965)

Tableau 3 - Influence de l'activité physique sur le taux de HbCO (en %)
(Les données se fondent sur le modèle de Coburn et al., 1965).
S = sédentaire, M = activité modérée, I = activité intense*
(de l'OMS, 1979)

Pression du CO	Exposition de 15-min			Exposition de 60-min			Exposition de 8-heures		
	S	M	I	S	M	I	S	M	I
20 Pa	1,8	3,5	5,2	5,4	11,0	15,5	24,5	31,7	32,9
5	0,82	1,2	1,6	1,7	3,0	4,1	6,4	8,0	8,3
2,5	0,66	0,84	1,0	1,1	1,7	2,2	3,3	4,1	4,2
1	0,55	0,61	0,67	0,71	0,90	1,1	1,5	1,7	1,7
0,5	0,52	0,54	0,56	0,58	0,63	0,68	0,91	0,91	0,89

* Activité suffisante pour induire une capacité de diffusion de 60 mL/min/mm de Hg et un débit ventilatoire de 30 L/min.

Tableau 4 - Taux prévus de HbCO d'un non-fumeur en bonne santé exposé au repos à des concentrations connues de CO pendant une période spécifiée. On a estimé ces valeurs à partir des données de Forbes et al., (1947) et de Peterson et Stewart (1970)

Pression partielle du CO respiré	Taux de HbCO (en %) et durée d'exposition						
	10-min.	15-min.	30-min.	1-heure	3 heures	8 heures	À l'équilibre
CO endogène	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
0,5 Pa				0,5	0,6	0,8	0,9
1 Pa			0,5	0,6	1,1	1,7	1,8
1,5 Pa			0,6	0,7	1,4	2,4	2,7
2 Pa		0,5	0,7	0,9	1,7	3,0	3,5
3 Pa	0,5	0,6	0,8	1,3	2,4	4,5	5,0
4 Pa	0,6	0,7	1,0	1,5	2,8	5,9	6,1
5 Pa	0,7	0,8	1,3	1,9	3,5	7,0	7,8
7,5 Pa	0,8	1,2	1,7	2,6	5,0	9,6	11,0
10 Pa	1,1	1,4	2,2	3,0	6,5	12,5	14,0
20 Pa	1,9	2,5	4,0	6,0	12,5	20,0	24,6

REMERCIEMENTS

Beaucoup de la documentation traitée dans la présente revue a déjà été publiée dans un article intitulé Physiological Effects of Carbon Monoxide par Wright et R.J. Shephard, dans Environmental Physiology III, éditeur, D. Robertshaw (London: Butterworth, 1978).

RÉFÉRENCES

Abramson, E. et T. Heyman. Dark adaptation and inhalation of carbon monoxide. Acta Physiol. Scand. 7, 303-305, 1944.

A.C.G.I.H. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values for substances in workroom air. pp. 41-43. ACGIH 3^{e} éd., 1971.

Adair, G.S. The hemoglobin system. VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin. J. Biol. Chem. 63, 529-545, 1925.

Adams, J.D., H.H. Erickson et H.L. Stone. Myocardial metabolism during exposure to carbon monoxide in the conscious dog. J. Appl. Physiol. 34, 238-242, 1973.

Air Pollution Control Association. Air quality criteria for carbon monoxide. U.S. Department of Health, Education and Welfare Publication AP-62, mars 1970.

Allen, T.H. et W.S. Root. Colorimetric determination of CO in air by an improved palladium chloride method. J. Biol. Chem. 216, 309-317, 1955a.

Allen, T.H. et W.S. Root. Colorimetric determination of CO in blood by an improved palladium chloride method. J. Biol. Chem. 216, 319-323, 1955b.

Altshuller, A.P., G.C. Ortman, B.E. Saltzman et R.E. Neligan. Continuous monitoring of methane and other hydrocarbons in urban atmospheres. J.A.P.C.A. 16, 87, 1966.

Alvis, H.J. et C.W. Tanner. Carbon monoxide toxicity in submarine operations. Arch. Indust. Hyg. Occup. Med. 6, 404-406, 1952.

Amerson, S.S. Poison in cigarettes. J. Amer. Med. Assoc. 49, 625, 1907.

Ammundsen, E. et A. Grut. Determination of carbon monoxide in the blood. Acta Med. Scand. 115, 151-162, 1943.

Anderson, D.O. The effects of air contamination on health. Parts II and III. Canad. Med. Assoc. J. 97, 585-593; 802-806, 1967.

Anderson, D.O. Problems created for ice arenas by engine exhaust. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 32, 790-801, 1971.

Anderson, E.W., J. Strauch, J. Knelson et N. Fortuin. Effects of carbon monoxide (CO) on exercise electrocardiogram (ECG) and systolic time intervals (STI). Circulation 44, Suppl. II, 135, 1971.

Anderson, E.W., R.J. Andelman, J.M. Strauch, N.J. Fortuin et J.H. Knelson. Effects of low-level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris. A study in ten patients with ischemic heart disease. Ann. Intern. Med. 79, 46-50, 1973.

Annau, Z. The comparative effects of hypoxic and carbon monoxide hypoxia on behavior. In: Behavioral Toxicology. Éd: B. Weiss and V.G. Laties New York: Plenum Publishing Corp. 105-127, 1974.

Antonini, E. Hemoglobin and its reactions with ligands. Science 158, 1417-1425, 1967.

Apthorp, G.H., D.V. Bates, R. Marshall et D. Mendel. Effect of acute carbon monoxide poisoning on work capacity. Brit. Med. J. (ii) 476-478, 1958.

Armitage, A.K., R.F. Davies et D.M. Turner. The effects of carbon monoxide on the development of atherosclerosis in the white carneau pigeon. Atherosclerosis 23, 333-334, 1976.

Armstrong, H.E. Carbonic oxide in tobacco smoke. Brit. Med. J. (i) 992-993, 1922.

Aronow, W.S. Effect of passive smoking on angina pectoris. New Engl. J. Med. 229, 21-24, 1978.

Aronow, W.S. et M.W. Isbell. Carbon monoxide: effect on exercise-induced angina pectoris. Ann. Intern. Med. 79, 392-395, 1973.

Aronow, W.S. et S.N. Rokaw. Carboxyhemoglobin caused by smoking non-nicotine cigarettes. Effects in angina pectoris. Circulation 44, 782-788, 1971.

Aronow, W.S., C.N. Harris, M.W. Isbell, S.N. Rokaw et B. Imparato. Effect of freeway travel on angina pectoris. Ann. Intern. Med. 77, 669-676, 1972.

Aronow, W.S., J. Cassidy, J.S. Vangrow, H. March, J.C. Kern, J.R. Goldsmith, M. Khemka, J. Pagano et M. Vawter. Effect of cigarette smoking and breathing carbon monoxide on cardiovascular hemodynamics in anginal patients. Circulation 50, 340-347, 1974.

Aronow, W.S. E.A. Stemmer et M.W. Isbell. Effect of carbon monoxide exposure on intermittent claudication. Circulation 49, 415-417, 1974.

Aronow, W.S. J. Ferlinz et F. Glauser. Effect of carbon monoxide on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. Amer. J. Med. 63, 904-908, 1977.

Ashton, H. et R. Telford. Smoking and carboxyhaemoglobin (Letter). Lancet (ii) 857, 1973.

Ashton, H. et D.W. Watson. Puffing frequency and nicotine intake in cigarette smokers. Brit. Med. J. (iii) 679-681, 1970.

Ashton, H., R.D. Savage, J.W. Thompson et D.W. Watson. A method for measuring human behavioural and physiological responses at different stress levels on a driving simulator. Brit. J. Pharm. 45, 532-545, 1972a.

Ashton, H., R.D. Savage, R. Telford, J.W. Thompson et D.W. Watson. The effects of cigarette smoking on the response to stress in a driving simulator. Brit. J. Pharm. 45, 546-556, 1972b.

Asmussen, E. et H. Chiodi. The effect of hypoxemia on ventilation and circulation in man. Amer. J. Physiol. 132, 426-436, 1941.

Asmussen, E. et N. Vinther-Paulsen. On the circulatory adaptations to arterial hypoxemia (CO poisoning). Acta Physiol. Scand. 19, 115-124, 1949.

Åstrup, P. Carbon monoxide and peripheral vascular disease. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 19, Suppl. 99, pp. 193-197, 1967.

Åstrup, P. Effects of hypoxia and of carbon monoxide exposures on experimental atherosclerosis. Ann. Intern. Med. 71, 426-427, 1969.

Åstrup, P. Interaerythrocytic 2,3-diphosphoglycerate and carbon monoxide exposure. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 252-254, 1970.

Åstrup, P. Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure. Brit. Med. J. (iv), 447-452, 1972.

Åstrup, P., P. Hellung-Larsen, K. Kjeldsen et K. Mellemgaard. The effect of tobacco smoking on the dissociation curve of oxyhemoglobin. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 18, 450-457, 1966.

Åstrup, P., K. Kjeldsen et J. Wanstrup. Enhancing influence of carbon monoxide on the development of atheromatosis in cholesterol-fed rabbits. J. Atheroscler. Res. 7, 343-354, 1967.

Åstrup, P., K. Kjeldsen et J. Wanstrup. Effects of carbon monoxide exposure on the arterial walls. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 294-300, 1970.

Åstrup, P., H.M. Olson, D. Trolle et K. Kjeldsen. Effect of moderate carbon monoxide exposure on fetal development. Lancet (ii) 1220-1222, 1972.

Ayres, S.M. CO concentrations recorded on ECOlyzer and gas chromatograph. Communication personnelle, 1974.

Ayres, S.M., S. Giannelli et R.G. Armstrong. Carboxyhemoglobin: hemodynamic and respiratory responses to small concentrations. Science 149, 193-194, 1965.

Ayres, S.M., A. Criscitiello et S. Giannelli. Determination of blood carbon monoxide content by gas chromatography. J. Appl. Physiol. 21, 1368-1370, 1966.

Ayres, S.M., J. Penny, A. Criscitiello et S. Giannelli. Effect of abnormal hemoglobin (carboxyhemoglobin) on human myocardial metabolism. Clin. Res. 16, 220 (Abstr.), 1968.

Ayres, S.M., H.S. Mueller, J.J. Gregory, S. Giannelli et J.L. Penny. Systemic and myocardial hemodynamic responses to relatively small concentrations of carboxyhemoglobin (COHb). Arch. Environ. Health 18, 699-709, 1969.

Ayres, S.M., S. Giannelli et H. Mueller. Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 268-293, 1970.

Ayres, S.M., R. Evans, D. Licht, J. Greisbach, F. Reimold, E.F. Ferrand et A. Criscitiello. Health effects of exposure to high concentrations of automotive emissions. Arch. Environ. Health 27, 168-178, 1973.

Back, K.C. Effects of carbon monoxide on the performance of monkeys. U.S. Aerospace Medical Research Laboratory Report AMRL - TR - 69 - 130. Paper No. 3, 1969.

Back, K.C. et A.M. Dominquez. Psychopharmacology of carbon monoxide under ambient and altitude conditions. U.S. Aerospace Medical Research Laboratory Report AMRL - TR - 68 - 175. Paper No. 7, 1968.

Baker, S.P., R.S. Fisher, W.C. Masemore et I.M. Sopher. Fatal unintentional carbon monoxide poisoning in motor vehicles. Amer. J. Publ. Health 62, 1463-1467, 1972.

Balabaeva, L. et I. Kalpaznov. Effect of smoking and length of service on the content of carboxyhemoglobin in blood of traffic policemen. Higiena: Zdraveopazavane 5, 490-493, 1974.

Ball, E.G., C.F. Strittmatter et O. Cooper. The reaction of cytochrome oxidase with carbon monoxide. J. Biol. Chem. 193, 635-647, 1951.

Barham, E.G. et J.W. Wilton. Carbon monoxide production by a bathypelagic siphonophore. Science 144, 860-862, 1964.

Barlow, D.H., et D.J. Baer. Effect of cigarette smoking on the critical flicker frequency of heavy and light smokers. Percept. Mot. Skills 24, 151-155, 1967.

Barnard, R.J., G.W. Gardner et N.V. Diaco. "Ischemic" heart disease in fire fighters with normal coronary arteries. J. Occup. Med. 18, 818-820, 1976.

Bartlett, O. Patho-physiology of exposure to low concentrations of CO. Arch. Environ. Health 16, 719-727, 1968.

Bates, D.V. The uptake of carbon monoxide in health and in emphysema. Clin. Sci. 11, 21-32, 1952.

Bates, D.R. and A.E. Witherspoon. The photochemistry of some minor constituents of the earth's atmosphere. Roy. Astr. Soc. Monthly Notices 112, 101-124, 1952.

Baumberger, J.P. The carbon monoxide content of tobacco smoke and its absorption on inhalation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 21, 23-34, 1923.

Bay, H.W., K.F. Blurton, H.L. Lieb and H.G. Oswin. Electrochemical measurement of carbon monoxide. Amer. Lab., juillet 1972.

Bay, H.W., K.F. Blurton, J.M. Sedlak and A.M. Valentine. Electrochemical technique for the measurement of carbon monoxide. Anal. Chem. 46, 1837-1839, 1974.

Beard, R.R. Toxicological appraisal of carbon monoxide. J.A.P.C.A. 19, 722-727, 1969.

Beard, R.R. and N. Grandstaff. Carbon monoxide exposure and cerebral function. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 385-395, 1970a.

Beard, R.R. and N. Grandstaff. Behavioral responses to small doses of carbon monoxide. U.S. Aerospace Medical Research Laboratory Report AMRL - TR - 70 - 102. Paper No. 7, 1970b.

Beard, R.R. and N.W. Grandstaff. Carbon monoxide and human functions. Presented at Fifth Rochester International Conference on Environmental Toxicity: Behavioral Toxicology. 7-9 juillet 1972.

Beard, R.R. et G.A. Wertheim. Behavioral impairment associated with small doses of carbon monoxide. Amer. J. Publ. Health 57, 2012-2022, 1967.

Beck, H.G. et G.M. Suter. Role of carbon monoxide in the causation of myocardial disease. J. Amer. Med. Assoc. 110, 1982-1988, 1938.

Behrman, R.E., D.E. Fisher et J. Patton. Air pollution in nurseries. Correlation with a decrease in oxygen carrying capacity of hemoglobin. J. Ped. 78, 66-74, 1971.

Bell, D.G. et G.R. Wright. Energy expenditure and work stress of divers performing a variety of underwater tasks. Ergonomics 22(3), 345-356, 1979.

Bender, W., M. Gothert, G. Malorny et P. Sebbesse. Wirkungsbild niedriger Kohlenoxid - Konzentrationen beim Menschen. (Effects of low carbon monoxide concentrations in man). Archiv für Toxikologie 27, 142-158, 1971.

Benesch, R. et R.E. Benesch. The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. Biochem. Biophys. Res. Commun. 26, 162-167, 1967.

Benesch, R.E., N. Maeda et R. Benesch. 2,3-Diphosphoglycerate and the relative affinity of adult and fetal hemoglobin for oxygen and carbon monoxide. Biochem. Biophys. Acta (P) 257, 178-182, 1972.

Benignus, V.A. et D.A. Otto. Lack of effects of carbon monoxide on human vigilance. Percept. Mot. Skills 45, 1007-1014, 1977.

Benson, F.B., J.J. Henderson et D.E. Caldwell. Indoor-outdoor air pollution relationships: a literature review. U.S. Environmental Protection Agency. Publ. AP 112. Research Triangle Park, NC, 1972.

Biersteker, K. Sulfur dioxide and suspended particulate matter. Where do we stand? Env. Res. 11, 287-304, 1976.

Biersteker, K. Air pollution control in the Netherlands. Tijdschr. Soc. Geneesk. 50, 17-21, 1972.

Birstingl, M., L. Hawkins et T. McEwen. Experimental atherosclerosis during chronic exposure to carbon monoxide. Europ. Surg. Res. 2, 92-93, 1970.

Bithel, L. Report of carbon monoxide assessment, Toronto International Airport. Occupational Health Services, Ministère de la Santé de l'Ontario, 17 juillet 1970.

Blackmore, D.J. Aircraft accident toxicology: U.K. experience 1967-1972. Aerospace Med. 45, 987-994, 1974.

Bloomfield, B.D. Lift trucks raise carbon monoxide level. Arch. Indust. Health 15, 172-173, 1957.

Bloomfield, J.J. et H.S. Isbell. The problem of automobile exhaust gas in streets and repair shops of large cities. Publ. Health Rep. 43, 750-765, 1928.

Blurton, K.F. et H.W. Bay. Controlled-potential electrochemical analysis of carbon monoxide. American Lab. 6, 50-52, 54-55, 1974.

Boatman, J.B. et S.D. Carter. Hypoxia and the arterial surface. Arch. Environ. Health 27, 360-363, 1973.

Bogen, E. The composition of cigarettes and cigarette smoke. J. Amer. Med. Assoc. 93, 1110-1114, 1929.

Bokhoven, C. et H.J. Niessen. Amounts of oxides of nitrogen and carbon monoxide in cigarette smoke, with and without inhalation. Nature 192, 458-459, 1961.

Bondi, K.R., K.R. Very et K.E. Schaefer. Carboxyhemoglobin levels during a submarine patrol. Aviat. Space Environ. Med. 49, 851-854, 1978a.

Bondi, K.R., K.R. Very et K.E. Schaefer. Carboxyhemoglobin levels during a submarine patrol. Undersea Biomed. Res. 5, 17A, 1978b.

Bové, J.L. et S. Siebenberg. Airborne lead and carbon monoxide at 45th Street, New York City. Science 167, 986-987, 1970.

Bowditch, F.W. Progress and future of automotive emission control - U.S. and Canada. Paper T.A. 2. Présenté à la Conférence internationale sur la pollution par les véhicules automobiles, Toronto, Canada, 26-28 juin 1972.

Bowne, N., A.E. Boyer, K.E. Trent et D.G. Cooper. An air quality model for Metropolitan Toronto. Paper presented at 64th Annual Meeting of the Air Pollution Control Association, Atlantic City, New Jersey, 27 juin - 1er juillet 1971.

Brewster, E., S. Collins, G.R. Funnell et E.B. Smith. Undersea Biomed. Res. 3, 151-155, 1976.

Breysse, P.A. et H.H. Bovee. Use of expired air-carbon monoxide for carboxyhemoglobin determinations in evaluating carbon monoxide exposures resulting from the operation of gasoline fork lift trucks in holds of ships. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 477-483, 1969.

Brice, R.M. et J.F. Roesler. The exposure to carbon monoxide of occupants of vehicles moving in heavy traffic. J.A.P.C.A. 16, 597-600, 1966.

Bridge, D.P. et M. Corn. Contribution to the assessment of exposure of non-smokers to air pollution from cigarette and cigar smoke in occupied spaces. Environ. Res. 5, 192-209, 1972.

Brief, R.S., A.R. Jones et J.D. Yoder. Lead, carbon monoxide and traffic: a correlation study. J.A.P.C.A. 10, 384-388, 1960.

Brieger, H. Carbon monoxide polycythemia. J. Ind. Hyg. Toxicol. 26, 321-327, 1944.

Brody, J.S. et R.F. Coburn. Carbon monoxide - induced arterial hypoxemia. Science 164, 1297-1298, 1969.

Brody, J.S. et R.F. Coburn. Effects of elevated carboxyhemoglobin on gas exchange in the lung. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 255-260, 1970.

Brown, I.D. et E.C. Poulton. Measuring the spare "mental capacity" of car drivers by a subsidiary task. Ergonomics 4, 35-40, 1961.

Buchwald, H. A rapid and sensitive method for estimating carbon monoxide in blood and its application in problem areas. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 564-569, 1969a.

Buchwald, H. Exposure of garage and service station operatives to carbon monoxide: A survey based on carboxyhemoglobin levels. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 570-575, 1969b.

Burch, D.E., F.J. Gates et J.D. Pembrook. Ambient CO monitor. Triangle Park: U.S. Environmental Protection Agency Tech. Rept. EPA 600/2-76-210, 1976.

Burgess, W.A., R. Sidor, J.J. Lynch, P. Buchanan et E. Clougherty. Minimum protection factors for respiratory protective devices for fire fighters. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 38, 18-23, 1977.

Busey, W.M. Summary report: Study of synergistic effects of certain airborne systems in the cynomolgus monkey. Vienna, Va: Hazleton Laboratories Inc., 1972.

Buskirk, E.R., J. Kollias, E. Piconreatigue, R. Akers, E. Prokop et P. Baker. Physiology and performance of track athletes at various altitudes in the United States and Peru. In: International symp. on the effects of altitude on physical performance. Éd: R.F. Goddard. Chicago: Athletic Institute, 1967.

Butler, N.R. et H. Goldstein. Smoking in pregnancy and subsequent child development. Brit. Med. J. 4, 573-575, 1973.

Butt, I., G.M. Davies, J.G. Jones et A. Sinclair. Carboxyhemoglobin levels in blast furnace workers. Ann. Occup. Hyg. 17, 57-63, 1974.

Calverley, P.M.A., L. McElderry, R.J.E. Leggett et D.C. Flenley. Carbon monoxide, oxygen transport and exercise tolerance in chronic bronchitis and emphysema. Clin. Sci. 58, 5P 1979.

Cameron, B.F., C.Y. Lian, J. Carravazalino, S. Roth et D.R. Harkness. Regulation of oxygen dissociation by 2:3 diphosphoglycerate in the human erythrocyte. pp. 169-196. In: Molecular basis of biological activity. PAABS Symposium Vol. 1. New York: Academic Press, 1972.

Carlsten, A., A. Holmgren, K. Linroth, J. Sjöstrand et G. Strőm. Relationship between low values of alveolar carbon monoxide concentration and carboxyhemoglobin percentage in human blood. Acta Physiol. Scand. 31, 62-74, 1954.

Castleden, C.M. et P.V. Cole. Inhalation of tobacco smoke by pipe and cigar smokers. Lancet (ii) 21-22, 1973.

Chaney, L.W. Carbon monoxide automobile emissions measured from the interior of a traveling automobile. Science 199, 1203-1204, 1978.

Chapman, D.J. et R.D. Tocher. Occurrence and production of carbon monoxide in some brown algae. Can. J. Botany 44, 1438-1442, 1966.

Chass, R.L., W.J. Hamming, J.E. Dickinson et W.G. MacBeth. Los Angeles photochemical smog: Past, present and future. Paper M.A. 5. Présenté à la Conférence internationale sur la pollution par les véhicules automobiles, Toronto, Canada, 26-28 juin 1972.

Chaussin, M. et H. Guenard. Diffusion limitation in pulmonary gas exchange. Bull. Eur. Physiopathol. Resp. 13, 153P-145P, 1977.

Chevalier, R.B., R.A. Krumholtz et J.C. Ross. Reaction of non-smokers to carbon monoxide inhalation, cardiopulmonary responses at rest and during exercise. J. Amer. Med. Assoc. 198, 1061-1064, 1966.

Chiodi, H., D.B. Dill, F. Consolazio et S.M. Horvath. Respiratory and circulatory responses to acute carbon monoxide poisoning. Amer. J. Physiol. 134, 683-693, 1941.

Chipman, J.C. et M.T. Massey. Proportional sampling system for the collection of an integrated auto exhaust gas sample. J.A.P.C.A. 10, 60-69, 1960.

Chovin , P. Carbon monoxide: analysis of exhaust gas investigations in Paris. Environ. Res. 1, 198-216, 1967.

Chovin, P. Le monoxyde de carbone. In: Environmental Quality and Safety. (Global Aspects of Chemistry, Toxicology & Technology as Applied to the Environment, Vol. 3). Ed: Coulston, F. and F. Korte. Georg Thieme Publishers, Stuttgart. Academic Press, Inc., New York, NY, 1974.

Christensen, C.L., J.A. Gliner, S.M. Horvath et J.A. Wagner. Effects of three kinds of hypoxias on vigilance performance. Aviat. Space Env. Med. 48 (6) 491-496, 1977.

Christman, A.A. et E.L. Randall. A convenient and accurate method for the determination and detection of carbon monoxide in blood. J. Biol. Chem. 102, 595-609, 1933.

Ciampolini, E. Carbon monoxide hazard in public garages. J. Industr. Hyg. 6, 102-109, 1924.

Clark, B.J. et R.F. Coburn. Mean myoglobin oxygen tension during exercise at maximal oxygen uptake. J. Appl. Physiol. 39, 135-144, 1975.

Clark, R.T. et A.B. Otis. Comparative studies on acclimatization of mice to carbon monoxide and to low oxygen. Amer. J. Physiol. 196, 285-294, 1952.

Clayton, G.D., W.A. Cook et W.G. Frederick. A study of the relationship of street level carbon monoxide concentrations to traffic accidents. Amer. Industr. Hyg. Assoc. J. 21, 46-54, 1960.

Coburn, R.F. Endogenous carbon monoxide production and body CO stores. Acta Med. Scand. Suppl. 472, 269-282, 1967.

Coburn, R.F. The carbon monoxide body stores. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 11-22, 1970.

Coburn, R.F. Endogenous carbon monoxide metabolism. Ann. Rev. Med. 24, 241-250, 1973.

Coburn, R.F. (éditeur). The biologic effects of carbon monoxide on the human organism. Report of a Committee of the National Research Council - National Academy of Sciences, Washington, D.C. U.S. National Academy of Sciences and Environmental Protection Agency, 1977.

Coburn, R.F. et P.B. Kane. Maximal erythrocyte and hemoglobin catabolism. J. Clin. Invest. 47, 1435-1446, 1968.

Coburn, R.F. et L.B. Mayers. Myoglobin oxygen tension determined from measurements of carboxyhemoglobin in skeletal muscle. Amer. J. Physiol. 220, 66-74, 1971.

Coburn, R.F., W.S. Blakemore et R.E. Forster. Endogenous carbon monoxide production in man. J. Clin. Invest. 42, 1172-1178, 1963.

Coburn, R.F., G.K. Danielson, W.S. Blakemore et R.E. Forster. Carbon monoxide in blood: analytical method and sources of error. J. Appl. Physiol. 19, 510-519, 1964a.

Coburn, R.F. W.J. Williams et R.E. Forster. Effect of erythrocyte destruction on carbon monoxide production in man. J. Clin. Invest. 43, 1098-1103, 1964b.

Coburn, R.F., R.E. Forster et P.B. Kane. Considerations of the physiological variables that determine the blood COHb concentrations in man. J. Clin. Invest. 44, 1899-1910, 1965.

Coburn, R.F. W.S. Blakemore et R.E. Forster. Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia. J. Clin. Invest. 45, 460-468, 1966.

Coburn, R.F., W.J. Williams, P. White et S.B. Kahn. The production of carbon monoxide from hemoglobin in vivo. J. Clin. Invest. 46, 346-356, 1967.

Coburn, R.F., F. Ploegmakers, P. Gondrie et R. Abboud. Myocardial myoglobin oxygen tension. Amer. J. Physiol. 224, 870-876, 1973.

Cohen, S.I., M. Deane et J.R. Goldsmith. Carbon monoxide and survival from myocardial infarction. Arch. Environ. Health 19, 510-517, 1969.

Cohen, S.I., G. Dorion, J.R. Goldsmith et S. Permutt. Carbon monoxide uptake by inspectors at a United States-Mexico Border Station. Arch. Environ. Health 22, 47-54, 1971a.

Cohen, S.I., N.M. Perkins, H.K. Ury et J.R. Goldsmith. Carbon monoxide uptake in cigarette smoking. Arch. Environ. Health 22, 55-60, 1971b.

Cole, P. Carbon monoxide, environmental pollution and public health. Luxembourg, 17-19 décembre 1973. Cité par Commins (1975).

Colucci, A.V., D.I. Hammer, M.E. Williams, T.A. Hinners, C. Pinkerton, J.L. Kent et G.J. Love. Pollutant burdens and biological response. Arch. Environ. Health 27, 151-154, 1973.

Colucci, J.M. et C.R. Begeman. Carbon monoxide in Detroit, New York and Los Angeles air. Environ. Sci. Technol. 3, 41-47, 1969.

Commins, B.T. Measurement of carbon monoxide in the blood: review of available methods. Ann. Occup. Hyg. 18, 69-77, 1975.

Commins, B.T. et P.J. Lawther. A sensitive method for the determination of carboxy-haemoglobin in a finger prick sample of blood. Brit. J. Indust. Med. 22, 139-143, 1965.

Comroe, J.H. Physiology of Respiration. Chicago: Year Book Publishers, 1965.

Comroe, J.H., R.E. Forster, A.B. DuBois, W.A. Briscoe et E. Carlsen. The Lung. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1970.

Conlee, C.J., P.A. Kenline, R.L. Cummins et V.J. Konopinski. Motor vehicle exhaust at three selected sites. Arch. Environ. Health 14, 429-446, 1967.

Conway, E.J. Microdiffusion Analysis and Volumetric Error. 3^{e} éd. London: Crosby, Lockwood and Son, 1950, pp. 1-391.

Cooper, A.G. Carbon monoxide: a bibliography with abstracts. Public Health Service Publ. No. 1503, Washington, D.C. U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1966.

Corcoran, D.W.J. Personality and the inverted-U relation. Brit. J. Psychol. 52, 267-273, 1965.

Corso, J.F. The Experimental Psychology of Sensory Behavior. Holt, Rinehart and Winston Inc., New York, 1967.

Corya, B.C., M.J. Black et P.L. McHenry. Echocardiographic findings after acute carbon monoxide poisoning. Brit. Heart J. 38, 712-717, 1976.

Cropp, G.J.A. Ventilation in anemia and polycythemia. Can. J. Physiol. Pharmacol. 48, 382-393, 1970.

Croton, L.M. Carbon monoxide poisoning: A current controversy. (Abstr.). Arch. Environ. Health 1, 149, 1959.

Crozier, W.J. et A.H. Holway. Theory and measurement of visual mechanisms. I. A visual discriminometer. J. Gen. Physiol. 22, 341-351, 1939.

Crutzen, P.J. et J. Fishman. Average concentrations of OH in the troposphere, and the budgets of CH_4, CO, H_2 and $CH_3C\,Cl_3$. Geophys. Res. Ltr. 4, 321-324, 1977.

Curphey, T.J., L.P.L. Hood et N.M. Perkins. Carboxyhemoglobin in relation to air pollution and smoking. Arch. Environ. Health 10, 179-185, 1965.

Dahlström, H. A critical study of Sjöstrand's method for determination of COHb and the total hemoglobin of the human body. Acta Physiol. Scand. 33, 296-308, 1955.

Dahms, T.E. et S.M. Horvath. Rapid, accurate technique for determination of carbon monoxide in blood. Clin. Chem. 20, 533-537, 1974.

Dale, B.T. Carbon monoxide asphyxiation from use of a charcoal barbecue in homemade wooden trailer. Communication personnelle, 1973.

Dalhamn, T., M.L. Edfors et R. Rylander. Retention of cigarette smoke components in human lungs. Arch. Environ. Health 17, 746-748, 1968.

Davidson, S. The Principles and Practice of Medicine. 9e éd., Edinburgh: E. and S. Livingstone Ltd., 1970.

Davie, R., N. Butler et H. Goldstein. From birth to seven. The second report of the National Child Development Study (1958 Cohort), pp 1-198. London: Longman, 1972.

Davies, G.M., J.G. Jones et C.G. Warner. A continuously recording atmospheric carbon monoxide monitoring system with fully automatic alarms in a blast furnace area. Brit. J. Industr. Med. 22, 270-278, 1965.

Deacon, J. Tobacco Tortured. Londres, 1616. Publié en fac-similé par Da Capo Press, Amsterdam, 1968.

DeBias, D.A., C.M. Banerjee, N.C. Birkhead, W.V. Harrer et L.A. Kazal. Carbon monoxide inhalation effects following myocardial infarction in monkeys. Arch. Environ. Health 27, 161-167, 1973.

DeBias, D.A., C.M. Banerjee, N.C. Birkhead, C.H. Greene, D. Scott et W.V. Harrer. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. Arch. Environ. Health 31, 42-46, 1976.

DeBruin, A. Carboxyhemoglobin levels due to traffic exhaust. Arch. Environ. Health 15, 384-389, 1967.

Delarue, N.C. A study in smoking withdrawal. Can. J. Public Health 64, S5-S19, 1973.

Delivoria-Papadopoulos, M. The pregnant woman and the fetus. In: DuBois, A.B. (président). Effects of carbon monoxide on man's health in his home environment. U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1973.

Delivoria-Papadopoulos, M., R.F. Coburn et R.E. Forster. Cyclic variation of rate of carbon monoxide production in normal women. J. Appl. Physiol. 36, 49-51, 1974.

Denson, R., J.L. Nanson et M.A. MacWatters. Hyperkinesis and maternal smoking. Can. Psychiatr. Assoc. J. 20, 183-187, 1975.

Dinman, B.D. Pathophysiologic determinants of community air quality standards for carbon monoxide. J. Occup. Med. 10, 446-456, 1968.

Dinman, B.D. Effects of long-term exposure to carbon monoxide. pp. 25-38. In: Effects of chronic exposure to low levels of carbon monoxide on human health, behavior and performance. Éd: Dubois, A.B. National Academy of Sciences and National Academy of Engineering, Washington, D.C., 1969.

Dinman, B.D. The management of acute carbon monoxide intoxication. J. Occup. Med. 16, 662-664, 1974.

Dinman, B.D., J.W. Eaton et G.J. Brewer. Effects of carbon monoxide on DPG concentrations in the erythrocyte. In: Coburn, R.F. (Éd.). Biological effects of carbon monoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 246-251, 1970.

Dixon, F.R.S. The drug habit. Brit. Med. J. (ii), 819-822, 1921.

Donald, K.W. et W.O.M. Paton. Gases administered in artificial respiration with particular reference to the use of carbon monoxide. Brit. Med. J. (i), 313-318, 1955.

Dorcus, R.M. et G.E. Weigand. The effect of exhaust gas on the performance in certain psychological tests. J. Gen. Psychol. 2, 73-96, 1929.

Douglas, C.G., J.S. Haldane et J.B.S. Haldane. The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. J. Physiol. 44, 275-304, 1912.

Douglas, T.A., D.D. Lawson, I. Ledingham, J.N. Norman, G.R. Sharp et G. Smith. Carbogen in experimental carbon monoxide poisoning. Brit. Med. J. (ii) 1673-1675, 1961.

Douglas, T.A., I Ledingham, D.D. Lawson et J.N. Norman. Carbon monoxide poisoning. A comparison between the efficiencies of oxygen at one atmosphere pressure, of oxygen at two atmospheres pressure and of 5% and 7% carbon dioxide in oxygen. Lancet (i), 68-69, 1962.

Drinker, C.K. Carbon monoxide asphyxia. Oxford University Press, New York, 1938.

Drinkwater, B.L., P.B. Raven, S.M. Horvath, J.A. Gliner, R.O. Ruhling, N.W. Bolduan et S. Taguchi. Effect of carbon monoxide and peroxyacetyl nitrate on man's ability to work in the heat. Arch. Env. Health 28, 177-181, 1974.

Dublin, L.T. et R.J. Vane. Occupational mortality experience of insured wage earners. Month. Labor Rev. 64, 1003, 1947.

Dublin, W.B. Secondary smoking: a problem that deserves attention. Pathologist 26, 244-245, 1972.

DuBois, A.B. (président). Effects of carbon monoxide on man's health in his home environment. Bureau of Community Environmental Management. U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1973.

Dubois, L., A. Zdrojewski et J.L. Monkman. The analysis of carbon monoxide in urban air at the ppm level, and the normal carbon monoxide value. J.A.P.C.A. 16, 135-139, 1966.

Duck, B.W. Proceedings of the symposium on the assessment of exposure and risk. Society of Occupational Medicine, 1973. Cité par Morrow (1975).

Dudley, W.L. The poisonous effects of cigarette smoking. Medical News, 53, 286-288, 1888.

Duke, H.N., J.H. Green et E. Neil. Carotid chemoreceptor impulse activity during inhalation of CO mixtures. J. Physiol. 118, 520-527, 1952.

Eckardt, R.E., H.N. MacFarland, Y.C.E. Alarie et W.M. Busey. The biologic effect from long-term exposure of primates to carbon monoxide. Arch. Environ. Health 25, 381-387, 1972.

Editorial. Chronic carbon monoxide poisoning. New Engl. J. Med. 261, 1248-1249, 1959.

Ehrich, W.E., S. Bellet et F.H. Lewey. Cardiac changes from CO poisoning. Amer. J. Med. Sci. 208, 511-523, 1944.

Eisenbud, M. et L.R. Ehrlich. Carbon monoxide concentration trends in urban atmospheres. Science 176, 193-194, 1972.

Ejam-Berdyev, A.K. Effect of small CO concentrations on the cardiovascular system of workers engaged in cast-iron moulding. Harkovaskovo Med. Inst. 110, 185-186, 1973.

Ekblom, B. et R. Huot. Response to submaximal and maximal exercise at different levels of carboxyhemoglobin. Acta Physiol. Scand. 86, 474-482, 1972.

Elfimova, E.V., M.I. Gusev, J.V. Nokikov, T.V. Judina et A.N. Sergiev. Study of the combined-systemic effect of atmospheric pollutants (gases and dusts). Gig. Sanit. 8, 11-15, 1972.

Elliott, M.A., G.J. Nebel et F.G. Rounds. The composition of exhaust gases from diesel, gasoline and propane-powered motor coaches. J.A.P.C.A. 5, 103-108, 1955.

Engel, R.R., F.L. Rodkey, J.D. O'Neil et H.A. Collison. Relative affinity of human fetal hemoglobin for carbon monoxide and oxygen. Blood 33, 37-45, 1969.

Engel, R.R., F.L. Rodkey et C.E. Krill. Carboxyhemoglobin as an index of hemolysis. Pediatrics 47, 723-730, 1971.

Environment Agency. Quality of the Environment in Japan. Tokyo, Japon: Environment Agency, 1975.

Environnement Canada. Objectifs nationaux afférents à la qualité de l'air. Ottawa: Communiqué 3 janvier 1973.

Environmental Criteria and Assessment Office. Air quality criteria for carbon monoxide. Revised External Review Draft. U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, April 1979a.

Ernsting, J. et R.J. Shephard. Respiratory adapatations in congenital heart disease. J. Physiol. 112, 332-343, 1951.

Estabrook, R.W., M.R. Franklin et A.G. Hildebrandt. Factors influencing the inhibitory effect of carbon monoxide on cyctochrome P-450 catalyzed mixed function oxidation reactions. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 218-232, 1970.

Ettre, L.S. Application of gas chromatographic methods for air pollution studies. J.A.P.C.A. 11, 34-43, 1961.

Fabre, R., R. Truhaut et C. Boudène. Dosage de petites quantités de nicotine dans les atmosphères et les milieux biologiques animaux ou végétaux. Application à l'étude de l'absorption et de l'élimination de l'alcaloide chez les sujets exposés. Ann. Pharm. Fr. 10, 579-594, 1952.

Fabricant, N.D. et I.W. Rose. Effect of cigarette smoking on the flicker fusion threshold of normal persons. Eye, Ear, Nose and Throat Month. 30, 541-543, 1951.

Farmer, C.J. et P.J. Crittenden. A study of the carbon monoxide content of the blood of steel mill operatives. J. Industr. Hyg. 11, 329-335, 1929.

Fechter, L.D. et Z. Annau. Effects of prenatal carbon monoxide exposure on neonatal rats, pp. 219-227. In: Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs - neurophysiological and behavioural tests. Vol. 2. Éd: Horvath M. and Frantek, E. New York: Elsevier, 1976.

Federal Minister of the Interior. Technical Instructions for Maintaining Air Purity. Bonn. 28 août 1974.

Fenn, W.O. et D.M. Cobb. The burning of carbon monoxide by heart and skeletal muscle. Amer. J. Physiol. 102, 393-401, 1932.

Ferris, B.G. Health effects of exposure to low levels of regulated pollutants. A critical review. J.A.P.C.A. 28, 482-497, 1978.

Fischer, R. The biological fabric of time. Ann. N.Y. Acad. Sci. 138, 440-488, 1967.

Fitts, P.M. et M.I. Posner. Human Performance. Brooks/Cole Publishing Co., Belmont, California, 1967.

Fleishman, E.A. Dimensional analysis of psychomotor abilities. J. Exp. Psychol. 48, 437-454, 1954.

Fodor, G.G. et G. Winneke. Effect of low CO concentrations on resistance to monotony and on psychomotor capacity. Staub-Reinhalt Luft. 32, 46-54, 1972.

Forbes, W.H. CO uptake via the lungs. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 72-75, 1970.

Forbes, W.H., D.B. Dill, H. De Silva et F.M. Van Deventer. The influence of moderate carbon monoxide poisoning upon the ability to drive automobiles. J. Instustr. Hyg. Toxicol. 19, 598-603, 1937.

Forbes, W.H., F. Sargent et F.J.W. Roughton. The rate of carbon monoxide uptake by normal men. Amer. J. Physiol. 143, 594-608, 1945.

Forster, R.E. Reactions of carbon monoxide with heme proteins. pp. 10-13. In: Effects of chronic exposure to low levels of carbon monoxide on human health, behavior and performance. A.B. Dubois (éditeur). National Academy of Sciences and National Academy of Engineering, Washington, D.C., 1969a.

Forster, R.E. Carbon monoxide production by organisms. pp. 15-16. In: A.B. DuBois (éditeur), op. cit. 1969b.

Forster, R.E. Appendix: techniques for the analysis of carbon monoxide. pp. 61-66. In: A.B. DuBois (éditeur), op. cit. 1969c.

Fristedt B. et B. Akesson. Health hazards from automobile exhausts at service facilities of multistory garages. Hyg. Rev. 60, 112-118, 1971.

Gaensler, E.A., J.B. Cadigan, M.F. Ellicott et R.H. Jones. A new method for rapid precise determination of carbon monoxide in blood. J. Lab. Clin. Med. 49, 945-957, 1957.

Garner, L.L., E.F. Carl et E.E. Grossman. Effect of cigarette smoking on flicker fusion threshold. Arch. Ophthal. 51, 642-655, 1954.

General Electric. Indoor-Outdoor Carbon Monoxide Pollution Study. U.S. EPA-RA-73-020, décembre 1972.

Georgii, H.W., E. Busch et E. Weber. Investigation of the temporal and spatial distribution of the emission concentration of carbon monoxide in Frankfurt/Main. Report of the Institute for Meteorology and Geophysics, University of Frankfurt/Main, mai 1967.

Gettler, A.O. et M.R. Mattice. The "normal" carbon monoxide content of the blood. J. Amer. Med. Assoc. 100, 92-97. 1933.

Gibbs, G.W., D. Allard, R. Gray et A. Corsillo. Carbon monoxide and nitrogen dioxide exposure of Montreal longshoremen. Can. J. Pub. Health 64, 147-153, 1973.

Gibson, O.H. et S. Ainsworth. Photosensitivity of haem compounds. Nature 180, 1416-1417, 1957.

Gibson, O.H. et C. Greenwood. The spectra and some properties of cytochrome oxidase components. J. Biol. Chem. 239, 586-590, 1964.

Glass, R.I. A perspective on environmental health in the U.S.S.R. Arch. Environ. Health 30, 391-395, 1975.

Gliner, J.A., P.B. Raven, S.M. Horvath, B.L. Drinkwater et J.C. Sutton. Man's physiologic response to long-term work during thermal and pollutant stress. J. Appl. Physiol. 39, 628-632, 1975.

Godin, G. et R.J. Shephard. On the course of carbon monoxide uptake and release. Respiration 29, 317-329, 1972.

Godin, G., G.R. Wright et R.J. Shephard. Urban exposure to carbon monoxide. Arch. Environ. Health 25, 305-313, 1972.

Goldbaum, L.R. Is carboxyhemoglobin concentration the indicator of carbon monoxide toxicity. Leg. Med. Annu. 77, 165-170, 1977.

Goldberg, H.D. et M.N. Chappell. Behavioral measure of effect of carbon monoxide on rats. Arch. Environ. Health 14, 671-677, 1967.

Goldberg, L. Evaluation of benefit vs. potential hazard in environmental toxicology. pp. 13-23. In: Pharmacology and the future of man, Vol. 2. Proceedings of 5th Int. Congress of Pharmacology. Basel: Karger, 1972.

Goldman, A., D.G. Murcray, F.H. Murcray, W.J. Williams, J.N. Brooks et C.M. Bradford. Vertical distribution of CO in the atmosphere. J. Geophys. Res. 78, 5273-5283, 1973.

Goldsmith, J.R. Some implications of ambient air quality standards. Arch. Environ. Health 4, 151-167 1962.

Goldsmith, J.R. In: Discussion: Epidemiologic studies of chronic respiratory diseases. Arch. Environ. Health 10, 383-388, 1965.

Goldsmith, J.R. Contribution of motor vehicle exhaust, industry and cigarette smoking to community carbon monoxide exposures. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 122-134, 1970.

Goldsmith, J.R. et W.S. Aronow. Carbon monoxide and coronary heart disease: a review. Environ. Res. 10, 236-248, 1975.

Goldsmith, J.R. et S.A. Landaw. Carbon monoxide and human health. Science 162, 1352-1359, 1968.

Goldsmith, J.R., J. Terzaghi et J.D. Hackney. Evaluation of fluctuating carbon monoxide exposures. Arch. Environ. Health 7, 647-663, 1963.

Goldsmith, J.R., R.R. Beard et B.D. Dinman. Epidemiological appraisal of carbon monoxide effects. pp. 40-60. In: Effects of chronic exposure to low levels of carbon monoxide on human health, behavior and performance. Éd: A.B. DuBois. National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, Washington, D.C., 1969.

Goldstein, B.D., R.M. Goldring et E.L. Amorosi. Investigation of mechanisms of oxygen delivery to the tissues in individuals with chronic low-grade carbon-monoxide exposure. pp. 1-20. New York University School of Medicine. Report to Coordinating Research Council, Contract CAPM-8-68, 1975.

Goldstein, E. Re-evaluation of the United States Air Quality standard for nitrogen dioxide. Rev. Env. Health 2, 5-37, 1975.

Goldstein, H. Factors influencing the height of seven-year-old children - results from the National Child Development Study. Human Biol. 43, 92-111, 1971.

Gorbatow, O. et L. Noro. On acclimatization in connection with acute carbon monoxide poisonings. Acta. Physiol. Scand. 15, 77-87, 1948.

Gordon, G.S. et R.L. Rogers. A report of medical findings of project monoxide. Redmond Memorial Fund, International Association of Firefighters. Washington: Merkle Press, 1969.

Gorodinsky, S.M., A.V. Sedov, A.N. Mazin, G.A. Gaziev, A.P. Kleptsova et L.I. Zhukova. Effect of reduced barometric pressure on the elimination of gaseous and volatile metabolites of suited man. Cosm. Biol. Med. 2, 78-82, 1970.

Göthe, C.J., B. Frisfedt, L. Sundell, B. Kolmodin, H. Ehrner-Samuel et K. Göthe. Carbon monoxide hazard in city traffic. Arch. Environ. Health 19, 310-314, 1969.

Göthert, M., F. Lutz et G. Malorny. Carbon monoxide partial pressure in tissue of different animals. Environ. Res. 3, 303-309, 1970.

Gregory, K.L., V.F. Malinoski et C.R. Sharp. Cleveland Clinic Fire Survivorship Study, 1929-1965. Arch. Environ. Health 18, 508-515, 1969.

Groll-Knapp, E., H. Wagner, H. Hanck et M. Harder. Effects of low carbon monoxide concentrations on vigilance and computer-analyzed brain potentials. Staub-Reinhalt Luft 32, 64-68, 1972.

Grut, A. Chronic Carbon Monoxide Poisoning. Ejnar Munksgaard, Copenhagen, 1949.

Grut, A., P. Åstrup, P.J.R. Challen et G. Gerhardsson. Threshold limit values for carbon monoxide. Arch. Env. Health 21, 542-544, 1970.

Guest, A.D., C. Duncan et P.J. Lawther. Carbon monoxide and phenobarbitone: a comparison of effects on auditory flutter fusion threshold and critical flicker fusion threshold. Ergonomics 13, 587-594, 1970.

Guidotti, T.L. The higher oxides of nitrogen: inhalation toxicology. Env. Res. 15, 443-472, 1978.

Guillerm, R., R. Badré, J. Hee et G. Masurel. Composition de la fumée de tabac. Analyse des facteurs de nuisance. Revue de tuberculose et de pneumologie 36, 187-208, 1972.

Haagen-Smit, A.J. Carbon monoxide levels in city driving. Arch. Environ. Health 12, 548-551, 1966.

Hackney, J.D., G.A. Kaufman, H. Lashier et K. Lynn. Rebreathing estimate of carbon monoxide hemoglobin. Arch. Environ. Health 5, 300-307, 1962.

Hackney, J.D., W.S. Linn, J.G. Mohler, E.E. Pedersen, P. Breisacher et A. Russo. Experimental studies on human health. Effects of air pollutants. II. Four-hour exposure to ozone alone and in combination with other pollutant gases. Arch. Environ. Health 30, 379-384, 1975.

Häggendal E., N.J. Nilsson et B. Norbach. Effect of blood corpuscle concentration on cerebral blood flow. Acta. Chir. Scand. Suppl. 364, 3-12, 1966.

Haider, M., E. Groll-Knapp, H. Holler, M. Neuberger et H. Stidl. Electrophysiological and behaviour data and clinical relevance. pp. 217-232. In: Clinical Implications of Air Pollution Research. Éd: Finkel, A.J. and Duel W.C. Acton, Mass: Publishing Sciences Group, Inc., 1975.

Hahn-Pedersen, A. Investigations of prolonged heavy carbon monoxide - hypoxia in albino-female rats. Thèse de doctorat, Université de Copenhague, 1962.

Haldane, J. The action of carbonic oxide on man. J. Physiol. 18, 430-462, 1895a.

Haldane, J. A method of detecting and estimating carbonic oxide in air. J. Physiol. 18, 463-469, 1895b.

Haldane, J. et J.L. Smith. The oxygen tension of arterial blood. J. Physiol. 20, 497-517, 1896.

Haldane, J. et J.L. Smith. The absorption of oxygen by the lungs. J. Physiol. 22, 231-258, 1898.

Haldane, J.S. et J.G. Priestley. Respiration, 2^{e} éd., Clarendon Press, Oxford, 1935.

Hall, D.A., F.A. Miller, E.C. Riley et R.F. Scherberger. Evaluation of the carbon monoxide hazard from indoor use of propane-fueled fork lift trucks. Amer. Ind. Hyg. Assoc. Quart. 18, 355-359, 1957.

Halperin, M.H., R.A. McFarland, J.I. Niven et F.J.W. Roughton. The time course of the effects of carbon monoxide on visual thresholds. J. Physiol. 146, 583-593, 1959.

Hamming, W.J., R.D. MacPhee et J.R. Taylor. Contaminant concentrations in the atmosphere of Los Angeles County. J.A.P.C.A. 10, 7-16, 1960.

Hampson, R.F. et D. Garvin. Chemical kinetic and photochemical data for modeling atmospheric chemistry. pp. 1-112. NBS Techn. Note 866. U.S. Dept. of Commerce, 1975.

Hanks, T.G. Human performance of a psychomotor test as a function of exposure to carbon monoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 421-424, 1970.

Hanson, H.B. et A.B. Hastings. The effect of smoking on the carbon monoxide content of blood. J. Amer. Med. Assoc. 100, 1481, 1933.

Hanst, P.L., A.S. Lefohn et B.W. Gay. Detection of atmospheric pollution at parts per billion levels by infrared spectroscopy. J. Appl. Spectr. 27, 188-198, 1973.

Harke, H.P. Zum Problem des "Passiv-Rauchens". (The problem of "passive smoking"). Much. Med. Wochenschr. 112, 2328-2334, 1970.

Harper, P.V. A new spectrophotometric method for the determination of CO in the blood. J. Lab. Clin. Med. 40, 634-640, 1952.

Hartmann, H.F. Carbon monoxide - occurrence, concentration, effects on man - a review. Clean Air 6, 2-7, 1972.

Hartridge, H. A spectroscopic method of estimating carbon monoxide. J. Physiol. 44, 1-21, 1912a.

Hartridge, H. The action of various conditions on carbon monoxide haemoglobin. J. Physiol. 44, 22-23, 1912b.

Hartridge, H. CO in tobacco smoke. J. Phsiol. 53, 83-84, 1920.

Hass, G.C. et M.L. Brubacher. A test procedure for motor vehicle exhaust emissions. J.A.P.C.A. 12, 505-509 and 543, 1962.

Hatch, T.F. Changing objectives in occupational health. Amer. Ind. Hygiene Assoc. J. 23, 1-7, 1962.

Hatch, T.F. Criteria for hazardous exposure limits. Arch. Environ. Health 27, 231-235, 1973.

Hellman, L.M. et J.A. Pritchard. Williams Obstetrics, 14^{e} éd., New York: Appleton-Century-Crofts, 1971.

Henderson, M. et G.H. Apthorp. Rapid method for estimation of carbon monoxide in blood. Brit. Med. J. (ii) 1853-1854, 1960.

Henderson, Y. et H.W. Haggard. The elimination of carbon monoxide from the blood after a dangerous degree of asphyxiation, and a therapy for accelerating elimination. J. Pharm. Exp. Therap. 16, 11-20, 1921.

Henderson, Y. et H.W. Haggard. Health hazard from automobile exhaust gas in city streets, garages and repair shops. J. Amer. Med. Assoc. 81, 385-391, 1923.

Henderson, Y., H.W. Haggard, M.C. Teague, A.L. Prince et R.M. Wunderlich. Physiological effects of automobile exhaust gases and standards of exposure for brief periods. J. Industr. Hyg. 3, 79-92 and 137-146, 1921.

Hernberg, S., R. Karava, R.S. Koskela et K. Luoma. Angina pectoris, ECG findings and blood pressure of foundry workers in relation to carbon monoxide exposure. Scand. J. Work Environ. Health 2 (Suppl. 1) 54-63, 1976.

Hersch, P. Galvanic analysis. pp. 183-249. In: Reilley, C.A. (Éd.). Vol. 3. Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation. Interscience Publishers, New York, 1964.

Heuss, J.M., G.J. Nebel et J.M. Colucci. National air quality standards for automobile pollutants. A critical review. J.A.P.C.A. 21, 535-544, 1971.

Hexter, A.C. et J.R. Goldsmith. Carbon monoxide: Association of community air pollution with mortality. Science 172, 265-267, 1971.

Hickey, R.J., R.C. Clelland et D.E. Boyce. Carbon monoxide: smoking, air pollution, cardio-vascular disease and physiological homeostasis. (Letter). Lancet (ii), 571-572, 1973.

Hickey, R.J., R.C. Clelland, D.E. Boyce et E.B. Harner. Carbon monoxide and smoking. (Letter). Lancet (i), 409-410, 1974.

Hill, D.W. et T. Powell. Non-Dispersive Infra-Red Gas Analysis in Science, Medicine and Industry. Adam Hilger Ltd., London, 1968.

Hill, E.P., J.R. Hill, G.G. Power et L.D. Longo. Carbon monoxide exchanges between the human fetus and mother: a mathematical model. Amer. J. Physiol. 232, H311-H323, 1977.

Hoegg, U.R. Cigarette smoke in closed spaces. Environ. Health Persp. 2, 117-118, 1972.

Hoffmann, D. et E.L. Wynder. Smoke of cigarettes and little cigars: An analytic comparison. Science 178, 1197-1199, 1972.

Hofreuter, D.H., E.J. Calcott et C. Xintaras. Carboxyhemoglobin in men exposed to carbon monoxide. Arch. Environ. Health 4, 81-85, 1962.

Holland, R.A.B. Rate of O_2 dissociation from O_2Hb and relative combination rate of CO and O_2 in mammals at 37°C. Resp. Physiol. 7, 30-42, 1969a.

Holland, R.A.B. Rate at which CO replaces O_2 from O_2Hb in red cells of different species. Resp. Physiol. 7, 43-63, 1969b.

Horvath, S.M. In: Proceedings of Conference on Health Effects of Air Pollutants. Assembly of Life Sciences NAS-NRC. Comm. on Public Works, U.S. Senate. Serial No. 93-15, pp. 127-139, 1973.

Horvath, S.M., T.E. Dahms et J.F. O'Hanlon. Carbon monoxide and human vigilance - a deleterious effect of present urban concentrations. Arch. Environ. Health 23, 343-347, 1971.

Horvath, S.M., P.B. Raven, T.E. Dahms et D.J. Gray. Maximal aerobic capacity at different levels of carboxyhemoglobin. J. Appl. Physiol. 38, 300-303, 1975.

Hosko, M.J. The effect of carbon monoxide on the visual evoked response of man. Arch. Environ. Health 21, 174-180, 1970.

Howlett, L. et R.J. Shephard. Carbon monoxide as a hazard in aviation. J. Occup. Med. 15, 874-877, 1973.

Hughes, E.E. Development of standard reference materials for air quality measurement. ISA Transactions 14, 281-291, 1975.

Hurn, R.W. Comprehensive analyses of automotive exhausts. Arch. Environ. Health 5, 592-596, 1962.

Inman, R.E., R.B. Ingersoll et E.A. Levy. Soil: A natural sink for carbon monoxide. Science 172, 1229-1231, 1971.

Jacobs, M.B., M.M. Braverman et S. Hockheiser. Continuous determination of carbon monoxide and hydrocarbons in air by a modified infra-red analyzer. J.A.P.C.A. 9, 110-114, 1959.

Jaffe, L.S. Ambient carbon monoxide and its fate in the atmosphere. J.A.P.C.A. 18, 534-540, 1968.

Jaffe, L.S. Carbon monoxide in the biosphere: sources, distribution and concentrations. J. Geophys. Res. 87, 5293-5305, 1973.

Joels, N. et L.G.C.E. Pugh. The carbon monoxide dissociation curve of human blood. J. Physiol. 142, 63-77, 1958.

Johnson, B.L., H.H. Cohen, R. Struble, J.V. Setzer, W.K. Anger, B.D. Gutnik, T. McDonough et P. Hauser. Field evaluation of carbon monoxide exposed toll collectors. pp. 306-328. In: Behavioral Toxicology. Éd: C. Xintaras, B.L. Johnson and I. deGroot. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare NIOSH Report 74-126, 1974.

Jones, J.G. et D.H. Walters. A study of carboxyhemoglobin levels in employees at an integrated steelworks. Ann. Occup. Hyg. 5, 221-230, 1962.

Jones, R.A., J.A. Strickland, J.A. Stunkard et J. Siegel. Effects on experimental animals of long-term inhalation exposure to carbon monoxide. Toxicol. Appl. Pharmacol. 19, 46-53, 1971.

Jones, R.D., B.T. Commins et A.A. Cernik. Blood lead and carboxyhaemoglobin levels in London taxi drivers. Lancet (ii) 302-303, 1972.

Jones, R.H., M.F. Ellicott, J.B. Cadigan et E.A. Gaensler. The relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breath holding. J. Lab. Clin. Med. 51, 553-564, 1958.

Junge, C.E. Air chemistry and radioactivity. New York, N.Y.: Academic Press, 1963.

Kagan, A., B.R. Harris, W. Winkelstein, K.G. Jonson, H. Kato, S.L. Syme, G.G. Rhoods, M.L. Gay, M.Z. Nichaman, H.B. Hamilton et J. Tillotson. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. J. Chron. Dis. 27, 345-364, 1974.

Kahn, A., R.B. Rutledge, G.L. Davis, J.A. Altes, G.E. Gantner, C.A. Thornton et N.D. Wallace. Carboxyhemoglobin sources in the metropolitan St. Louis population. Arch. Environ. Health 29, 127-135, 1974.

Kalmaz, E.V., L.W. Cauter, C.A. Nau et J.W. Hampton. Effect of carbon monoxide exposure on blood fibrinolytic activity in rabbits. Environ. Res. 14, 194-202, 1977.

Kandall, S.R., S.A. Landaw et M.M. Thaler. Carboxyhemoglobin exchange between donors and recipients of blood transfusions. J. Pediatrics 52, 716-718, 1973.

Katz, M. et W.B. Drowley. Canadian activities in ambient air quality criteria and development of standards. J.A.P.C.A. 16, 131-134, 1966.

Katz, S.H. et H.W. Frevert. Carbon monoxide in two large garages. J. Industr. Eng. Chem. 20, 31-36, 1928.

Kernohan, J.C. Kinetics of the reactions of two sheep haemoglobins with oxygen and carbon monoxide. J. Physiol. 155, 580-588, 1961.

Kessler, M., H. Lang, E. Sinagowitz, R. Rink et J. Höper. Homeostasis of oxygen supply in liver and kidney. pp. 351-360. In: Oxygen Transport to Tissue: Instrumentation, Methods and Physiology. Éd: Bicher, H.I. and D.F. Bruley. Plenum Press, New York, 1973.

Killick, E.M. The acclimatization of the human subject to atmospheres containing low concentrations of carbon monoxide. J. Physiol. 87, 41-55, 1936.

Killick, E.M. The acclimatization of mice to atmospheres containing low concentrations of carbon monoxide. J. Physiol. (Lond.) 91, 279-292, 1937.

Killick, E.M. Carbon monoxide anoxemia. Physiol. Rev. 20, 313-344, 1940.

Killick, E.M. et J.V. Marchant. Resuscitation of dogs from severe acute carbon monoxide poisoning. J. Physiol. 147, 274-298, 1959.

Kindwall, E.P. Carbon monoxide and cyanide poisoning. Chapter 13. (pp. 177-190). In: Hyperbaric Oxygen Therapy. Éd: Davis J.C. and Hunt, T.K. Undersea Medical Society, Bethesda, Maryland, 1977.

Kjeldsen, K. et F. Damgaard. Influence of prolonged carbon monoxide exposure and altitude hypoxia on serum lipids in man. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 103, 16-19, 1968a.

Kjeldsen, K. et F. Damgaard. Influence of prolonged carbon monoxide exposure and high altitude on the composition of blood and urine in man. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 103, 20-25, 1968b.

Kjeldsen, K., J. Wanstrup et P. Åstrup. Enhancing influence of arterial hypoxia on the development of atheromatosis in cholesterol-fed rabbits. J. Atheroscler. Res. 8, 835-845, 1968.

Kjeldsen, K., P. Åstrup et J. Wanstrup. Ultrastructural intimal changes in the rabbit aorta after a moderate carbon monoxide exposure. Atherosclerosis 16, 67-82, 1972.

Kjeldsen, K., H.K. Thomsen et P. Åstrup. The effects of carbon monoxide on myocardium: Ultrastructural changes in rabbits after a moderate, chronic exposure. Circ. Res. 34, 339-348, 1974.

Klausen, K., B. Rasmussen, H. Gjellerod, H. Madsen et E. Petersen. Circulation, metabolism and ventilation during prolonged exposure to CO and to high altitude. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 103, 26-38, 1968.

Kleiner, B. et J. Spengler. Carbon monoxide exposure of Boston bicyclists. J.A.P.C.A. 26, 147-149, 1976.

Klemisch, H.J., H.J. Chevalier, J.P. Harke et W. Dontevill. Uptake of carbon monoxide in blood of minature pigs and other mammals. Toxicology 3, 301-310, 1975.

Klendshøj, N.C., M. Feldstein et A.L. Sprague. The spectrophotometric determination of carbon monoxide. J. Biol. Chem. 183, 297-303, 1950.

Komatsu, F. Shinshu myocardosis. Digest of Science of Labour 10, 315-318, 1955.

Krotov, J.A. Maximum permissible concentrations of harmful substances in air and water. Cité par l'OMS, 1975.

Kuller, L.H., E.P. Radford, D. Swift, J.A. Perper et R. Fisher. Carbon monoxide and heart attacks. Arch. Environ. Health 30, 477-482, 1975.

Kuller, L., J. Perper et M. Cooper. Sudden and unexplained death due to arteriosclerotic heart disease. pp. 292-332. In: Modern Trends in Cardiology. Vol. 3. Éd: M.F. Oliver. London: Butterworths, 1975.

Kurt, T.L., R.P. Mogielnicki et J.E. Chandler. Association of the frequency of acute cardiorespiratory complaints with ambient levels of carbon monoxide. Chest 74, 10-14, 1978.

Kyryacos, G. et C.E. Boord. Separation of hydrogen, oxygen, nitrogen, methane and carbon monoxide by gas adsorption chromatography. Anal. Chem. 29, 787-788, 1957.

Landis, C. Determinants of the critical flicker - fusion threshold. Physiol. Rev. 34, 259-286, 1954.

Larsen, R.I. et H. Burke. Ambient carbon monoxide exposure. Paper 69-167. pp. 1-39. Presented at 62nd Annual Meeting of the Air Pollution Control Association. Cité par Coburn (1977).

Larsen, R.I. et V.J. Konopinski. Summer tunnel air quality. Arch. Environ. Health 5, 597-608, 1962.

Larson, G.P., J.C. Chipman et E.K. Kauper. Study of the distribution and effects of auto exhaust gases. J.A.P.C.A. 5, 84-90, 1955.

Larson, P.S., J.K. Finnegan et H.B. Haag. Observations on the effect of cigarette smoking on the fusion frequency of flicker. J. Clin. Invest. 29, 483-485, 1950.

Lauwerijs, R. Carbon monoxide, environmental pollution and public health. Présenté dans Effets sur la santé de la pollution de l'environnement par le monoxyde de carbone, Luxembourg, 17-19 décembre 1973. Commission des Communautés européennes, 1974. Cité par Commins, 1975.

Lawrence Berkeley Laboratory. Instrumentation for environmental monitoring of air. CO monitoring instrumentation. University of California Berkeley: Report LBL-1, Part 1C, 1973.

Lawther, P.J. et G.H. Apthorp. A method for the determination of carbon monoxide in blood. Brit. J. Indust. Med. 12, 326-329, 1955.

Lawther, P.J., B.T. Commins et M. Henderson. Carbon monoxide in town air: An interim report. Ann. Occup. Hyg. 5, 241-246, 1962.

Leathart, G.L. Hyperventilation in carbon monoxide poisoning. Brit. Med. J. (ii), 511-512, 1962.

Le Moan, M.G. Semi-Microdosage de l'oxyde de carbone sanguin. Ann. Pharm. Fr. 10, 269-276, 1952.

Levy, H. II. Photochemistry of minor constituents in the troposphere. Planet Space Sci. 21, 575-591, 1973.

Lewey, F.H. et D.L. Drabkin. Experimental chronic carbon monoxide poisoning of dogs. Amer. J. Med. Sci. 208, 502-511, 1944.

Lewin, L. Carbon Monoxide Poisoning: A Manual for Physicians, Engineers and Accident Investigators. Springer-Verlag, pp. 1-370, 1920.

Lewis, J., A.O. Baddeley, K.G. Bonham et D. Lovett. Traffic pollution and mental efficiency. Nature 225, 95-97, 1970.

Lightfoot, N.F. Chronic carbon monoxide exposure. Proc. Roy. Soc. Med. 65, 16-17, 1972.

Lilienthal, J.L. et C.H. Fugitt. The effect of low concentrations of COHb on the "altitude tolerance" of man. Amer. J. Physiol. 145, 359-364, 1946.

Lilienthal, J.L. et M.B. Pine. The effect of oxygen pressure on the uptake of carbon monoxide by man at sea level and at altitude. Amer. J. Physiol. 145, 346-350, 1946.

Lilienthal, J.L., R.L. Riley, D.D. Prommel et R.E. Franke. The relationships between carbon monoxide, oxygen and hemoglobin in the blood of man at altitude. Amer. J. Physiol. 145, 351-358, 1946.

Lily, R.E., P.V. Cole et L.H. Hawkins. Spectrophotometric measurement of carboxyhaemoglobin. An evaluation of the method of Commmins and Lawther. Br. J. Industr. Med. 29, 454-457, 1972.

Linch, A.L. et H.V. Pfaff. Carbon monoxide - evaluation of exposure potential by personnel monitor surveys. Amer. Industr. Hygiene Assoc. J. 32, 745-752, 1971.

Lindenberg, R., T. Preziosi, D. Levy et M.K. Christensen. Experimental investigation of carbon monoxide toxicity. Paper presented at Air Pollution Medical Research Conference, Los Angeles, Calif. 4-7 décembre 1961.

Linderholm, H. A micromethod for the determination of carbon monoxide in blood. Acta Physiol. Scand. 64, 372-376, 1965.

Linderholm, H., T. Sjöstrand et B. Söderström. A method for determination of low carbon monoxide concentration in blood. Acta Physiol. Scand. 66, 1-8, 1966.

Lindgren, S.A. A study of the effect of protracted occupational exposure to carbon monoxide. Acta Med. Scand. 356 (Suppl.), 5-135, 1961.

Lingen, M.L. Effects of low concentrations of carbon monoxide on flicker fusion. Nord. Hyg. Tidskr. 36, 202-211, 1955.

Loeschke, H.H. et K.H. Gertz. Einfluss des O_2 - Druckes in der Einatmungsluft auf die Atemtätigkeit des Menschen, geprüft unter Konstanthaltung des alveolaren CO_2 - Druckes. Pflüg Arch. ges. Physiol. 267, 460-477, 1958.

Loke, J., W.C. Farmer, R. Matthay, J. Virgulto et A. Bouhuys. Carboxyhemoglobin levels in firefighters. Lung 154, 35-39, 1976.

Longo, L.D. Carbon monoxide in the pregnant mother and fetus and its exchange across the placenta. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 313-341, 1970.

Longo, L.D. Carbon monoxide. Effects on oxygenation of the fetus in utero. Science 194, 523-525, 1976.

Longo, L.D. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus and newborn infant. Amer. J. Obst. Gyn. 129, 69-103, 1977.

Longo, L.D. et E.P. Hill. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. Amer. J. Physiol. 232, H324-330, 1977.

Longo, L.D., G.G. Power et R.E. Forster. Respiratory function of the placenta as determined with carbon monoxide in sheep and dogs. J. Clin. Invest. 46, 812-828, 1967.

Lucas, K.C. Promulgation d'objectifs nationaux afférents à la qualité de l'air ambiant. La Gazette du Canada, Partie I, 3736-3739, 1972.

Lundwig, G.D. et W.S. Blakemore. Production of carbon monoxide by hemin oxidation. (Abstr.). J. Clin. Invest. 36, 912, 1957.

Luomanmaki, K. Studies on the metabolism of carbon monoxide. Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. (Helsinki) 44 (Suppl. 2), 1-55, 1966.

Lynch, S.R. et A.L. Moede. Variation in the rate of endogenous carbon monoxide production in normal human beings. J. Lab. Clin. Med. 79, 85-95, 1972.

MacMahon, B., M. Alpert et E.J. Salber. Infant weight and parental smoking habits. Amer. J. Epidemiol. 82, 247-261, 1965.

Maisels, M.J., A. Pathak, N.M. Nelson, D.G. Nathan et C.A. Smith. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. J. Clin. Invest. 50, 1-8, 1971.

Malenfant, A.L., S.R. Gambino, A.J. Waraska, et E.I. Roe. Spectrophotometric determination of haemoglobin concentration and per cent oxyhaemoglobin and carboxyhaemoglobin saturation (Abstr.). Clin. Chem. 14, 789, 1968.

Malorny, G., O. Muller-Plathe et M. Straub. Disturbance of acid-base balance in acute carbon monoxide poisoning and effect of oxygen on carbon dioxide-oxygen mixtures (en allemand). Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 243, 439-458, 1962.

Mass, A.H.J., M.L. Hamelink et R.J.M. de Leeuw. An evaluation of the spectrophotometric determination of HbO_2, HbCO and Hb in blood with the CO - Oximeter IL 182. Clin. Chim. Acta 29, 303-310, 1970.

Massaro, D.W. et B.J. Kahn. Effects of central processing on auditory recognition. J. Exp. Psychol. 97, 51-58, 1973.

Master, K. Carbon monoxide, atherosclerosis and natives of the highlands of New Guinea. New Engl. J. Med. 294, 556-557, 1976.

Mastromatteo, E. Mortality in city firemen. I. A review. Arch. Industr. Health 20, 1-7, 1959a.

Mastromatteo, E. Mortality in city firemen. II. A study of mortality in firemen of a city fire department. Arch. Industr. Health 20, 227-233, 1959b.

Maugh, T.H. Carbon monoxide: Natural sources dwarf man's output. Science 177, 338-339, 1972.

McConnell, J.C., M.B. McElroy et S.C. Wofsy. Natural sources of atmospheric CO. Nature 233, 187-188, 1971.

McCormick. R.A. et C. Xintaras. Variation of carbon monoxide concentrations as related to sampling interval, traffic and meterological factors. J. Appl. Meteorol. 1, 237-243, 1962.

McCredie, R.M. et A.D. Jose. Analysis of blood carbon monoxide and oxygen by gas chromatography. J. Appl. Physiol. 22, 863-866, 1967.

McCullough, J.D., R.A. Crane et A.O. Beckman. Determination of carbon monoxide in air by use of red mercuric oxide. Anal. Chem. 19, 999-1002, 1947.

McFarland, R.A. The psychological effects of oxygen deprivation (anoxemia) on human behavior. Arch. Psychol. 22, 1-35, 1932.

McFarland, R.A. Psycho-physiological studies at high altitude in the Andes. I. The effects of rapid ascents by aeroplane and train. J. Comp. Psychol. 23, 191-225, 1937a.

McFarland, R.A. Psycho-physiological studies at high altitude in the Andes. II. Sensory and motor responses during acclimatization. J. Comp. Psychol. 23, 227-258, 1937b.

McFarland, R.A. Experimental evidence of the relationship between aging and oxygen want: In search of a theory of aging. Ergonomics 6, 339-366, 1963.

McFarland, R.A. Low level exposure to carbon monoxide and driving performance. Arch. Environ. Health 28, 355-359, 1973.

McFarland, R.A. et M.H. Halperin. The relation between foveal visual acuity and illumination under reduced oxygen tension. J. Gen. Physiol. 23, 613-630, 1940.

McFarland, R.A., F.J.W. Roughton, M.H. Halperin et J.J. Niven. The effects of carbon monoxide and altitude on visual thresholds. J. Aviat. Med. 15, 381-394, 1944.

McIlvaine, P.M., W.C. Nelson et D. Bartlett. Temporal variation of carboxyhemoglobin concentrations. Arch. Environ. Health 19, 83-91, 1969.

McMillan, D.E. Interactions between carbon monoxide and d-amphetamine or pentobarbital on schedule controlled behavior. Environ. Res. 8, 53-63, 1974.

McMullen, T.B. Interpreting the eight-hour national ambient air quality standard for carbon monoxide. J.A.P.C.A. 25, 1009-1014, 1975.

Medical College of Wisconsin. Exposure of humans to carbon monoxide combined with ingestion of ethyl alcohol and the comparison of human performance when exposed to varying periods of time to carbon monoxide. Medical College of Wisconsin Report. MCOW-ENVM-CO-74-2.

Medical Research Council. Carbon monoxide poisoning: Use of CO_2 - O_2 mixture. Brit. Med. J. (ii), 1408-1409, 1958.

Mercke, C., Cavallin-Stahl et B. Lundh. Diurnal variation in endogenous production of carbon monoxide. Acta Med. Scand. 198, 161-164, 1975.

Middleton, V., A. Van Poznak, S.M. Smith et J.F. Artusio. Carbon monoxide accumulation in closed circle anesthesia systems. Anesthesiology 26, 715-719, 1965.

Milulka, P., R. O'Donnell, P. Heinig et J. Theodore. The effect of carbon monoxide on human performance. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 409-420, 1970.

Millar, R.A. et I.C. Gregory. Reduced oxygen content on equilibrated fresh heparinized and ACD-stored blood from cigarette smokers. Brit. J. Anaesth. 44, 1015-1019, 1972.

Miller, G.A. et W.G. Taylor. The perception of repeated bursts of noise. J. Acoust. Soc. Amer. 20, 171-182, 1948

Millikan, G.A. Muscle haemoglobin. Physiol. Rev. 19, 503-520, 1939.

Mills, E. et McI.W. Edwards. Stimulation of aortic and carotid chemoreceptors during carbon monoxide inhalation. J. Appl. Physiol. 25, 494-502, 1968.

Miranda, J.M., V.J. Konopinski et R.I. Larsen. Carbon monoxide control in a high highway tunnel. Arch. Env. Health 15, 16-25, 1967.

Montgomery M.R. et R.J. Rubin. The effect of carbon monoxide inhalation in "In Vivo" drug metabolism in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 179, 465-473, 1971.

Morel, S. et T. Szemberg. Air pollution in Ladle Bay. Tecknika Sanitarna 45, 353-355, 1971.

Moriyama, J.M., D.E. Krueger et J. Stamler. Cardiovascular diseases in the United States. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1971.

Morrow, P.E. An evaluation of recent NO_x toxicity data and an attempt to derive an ambient air standard for NO_x by established toxicological procedures. Env. Res. 10, 92-112, 1975.

Moureau, H. Carbon monoxide as a test for air pollution in Paris due to motor vehicle traffic. Proc. Roy. Soc. Med. 57, 1015-1020, 1964.

Moureau, H., P. Chovin, L. Truffert et J. Lebbe. Nouvelle microméthode pour la détermination rapide et précise de l'oxycarbonémie, par absorption sélective dans l'infrarouge. Arch. Mal. Prof. 18, 116-124, 1957.

Mulhausen, R.O., P. Åstrup et K. Mellemgaard. Oxygen affinity and acid-base status of human blood during exposure to hypoxia and carbon monoxide. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 103, 9-15, 1968.

Mumpower, R.C., J.S. Lewis et G.P. Touey. Determination of carbon monoxide in cigarette smoke by gas chromatography. Tobacco Science 6, 142-145, 1962.

Munro, L.A. Chemistry in Engineering. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, N.J., 1964.

Murphy, S.D. A review of effects on animals of exposure to auto exhaust and some of its components. J.A.P.C.A. 14, 303-307, 1964.

Myhre, I . Rate of CO elimination in resting man. Fed. Proc. 33, 440P, 1974.

Nakajima, T., S. Hattori, R. Tateisui et T. Horai. Morphological changes in the bronchial alveolar system of mice following continuous exposure to low concentrations of nitrogen dioxide and carbon monoxide. J. Jap. Soc. Chest Dis. 10, 16-22, 1972.

National Center for Disease Control. Occupational exposure to CO in selected rural work environments. Atlanta, Georgie, 1973.

National Institute for Occupational Health & Safety. Occupational exposure to carbon monoxide: criteria for a recommended standard. Washington, D.C.: U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, 1972.

Necheles, T.F., S.U. Rai et T. Valaes. The role of hemolysis in neonatal hyperbilirubinemia as reflected in carboxyhemoglobin levels. Acta Paediatr. Scand. 65, 361-367, 1976.

New Mexico State Dept. of Health. Birthweight and altitude. Albuquerque, N.M.: New Mexico Dept. of Health, 1975.

Newsome, J.R. et C.H. Keith. Variation of the gas phase composition within a burning cigarette. Tobacco Science 9, 65-69, 1965.

Nicholson, S.E. A pollution model for street-level air. Atmos. Environ. 9, 19-31, 1975.

Niden, A.H. et H. Schultz. The ultrastructural effects of carbon monoxide inhalation on the rat lung. Virchows-Arch. (Path. Anat.) 339, 283-292, 1965.

Norman, J.N. et I.McA. Ledingham. Carbon monoxide poisoning: investigations and treatment. Prog. Brain Res. 24, 101-122, 1967.

Norman, J.N., T.A. Douglas et G. Smith. Respiratory and metabolic changes during carbon monoxide poisoning. J. Appl. Physiol. 21, 848-852, 1966.

Notov, A. Acute poisonings with CO, SO_2 and nitric gases in mines (Bulgarian). Sbornik Trudove VMI Plovidiv 60, 404-411, 1959.

O'Donnell, R.D., P. Mikulka, P. Heinigs et J. Theodore. Effects of short-term low level carbon monoxide exposure on human performance. U.S. Aerospace Medical Research Laboratory Report AMRL-TR-70-37, 1970.

O'Donnell, R.D., P. Chikos et J. Theodore. Effect of carbon monoxide exposure on human sleep and psychomotor performance. J. Appl. Physiol. 31, 513-518, 1971a.

O'Donnell, R.D., P. Mikulka, P. Heinigs et J. Theodore. Effects of short-term low level carbon monoxide exposure on human performance. U.S. Aerospace Medical Research Laboratory Report AMRL-TR-70-37, 1970.

O'Donnell, R.D., P. Mikulka, P. Heinigs et J. Theodore. Low level carbon monoxide exposure and human psychomotor performance. Toxicol. Appl. Pharmacol. 18, 593-602, 1971b.

Ontario Gazette. Ambient Air Quality Criteria. Ontario Gazette 107-48, 4739-4741, 1974.

Ontario, ministère de l'Environnement. Report on carbon monoxide sampling in downtown Toronto - Summer 1972. Octobre 1972.

Organisation mondiale de la Santé. Les Polluants atmosphériques. Rapport technique n° 271, 1964.

Organisation mondiale de la Santé. Environmental Health Criteria 13. Carbon monoxide. Genève, 1979.

Osborne, J.S., S. Adamek et M.E. Hobbs. Some components of gas phase of cigarette smoke. Anal. Chem. 28, 211-215, 1956.

Oski, F.A. et A.A. Altman. Carboxyhemoglobin levels in hemolytic disease of the newborn. J. Pediatr. 61, 709-713, 1962.

Otis, A.B. The physiology of carbon monoxide poisoning and evidence for acclimatization. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 242-245, 1970.

Ott, W.R. et R. Eliassen. A survey technique for determining the representativeness of urban air monitoring stations with respect to carbon monoxide. J.A.P.C.A. 23, 685-690, 1973.

Ott, W.R. et D.T. Mage. Interpreting urban carbon monoxide concentrations by means of a computerized blood COHb model. J.A.P.C.A. 28(9), 911-916, 1978.

Otto, D.A., V.A. Benignus et J.D. Prah. Carbon monoxide and human time discrimination: Failure to replicate Beard-Wertheim experiment. Av. Space Env. Med. 50, 40-43, 1979.

Ouellet, V. La Loi sur la lutte contre la pollution atmosphérique. Compilation des règlements et des lignes directrices. Ottawa: Environnement Canada, Rapport EPS 1-AP-78-2, 1978.

Pace, N., W.V. Consolazio, W.A. White et A.R. Behnke. Formulation of the principal factors affecting the rate of uptake of carbon monoxide by man. Amer. J. Physiol. 147, 352-359, 1946.

Pace, N., E. Stajman et E.L. Walker. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. Science 111, 652-654, 1950.

Paintal, A.S. Mechanism of stimulation of aortic chemoreceptors by natural stimuli and chemical substances. J. Physiol. 189, 63-84, 1967.

Pankow, D., W. Ponsold et H. Fritz. Combined effects of carbon monoxide and ethanol on the effects of leucine animopeptidase and glutamic-pyruvic transaminase in the plasma of rats. Arch. Toxikol. 32, 331-340, 1974.

Parving, H.H. The effect of hypoxia and carbon monoxide exposure on plasma volume and capillary permeability to albumin. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 30, 49-56, 1972.

Paul, K.G. et H. Theorell. A colorimetrical carbon-monoxide-hemoglobin method of determination for clinical use. Acta Physiol. Scand. 4, 285-292, 1942.

Pauli, H.G., B. Truniger, J.K. Larsen et R.O. Mulhausen. Renal function during prolonged exposure to hypoxia and carbon monoxide. I. Glomerular filtration and plasma flow. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 103, 55-60, 1968a.

Pauli, H.G., B. Truniger, J.K. Larsen et R.O. Mulhausen. Renal function during prolonged exposure to hypoxia and carbon monoxide. II. Electrolyte handling. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 103, 61-67, 1968b.

Penney, D., M. Benjamin et E. Dunham. Effect of carbon monoxide on cardiac weight as compared with altitude effects. J. Appl. Physiol. 37, 80-84, 1974.

Permutt, S. et L. Farhi. Tissue hypoxia and carbon monoxide. pp. 18-24. In: Effects of chronic exposure to low levels of carbon monoxide on human health, behavior and performance. Éd: DuBois, A.B. (président). National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, Washington, D.C., 1969.

Perutz, M.F. Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin. Nature 228, 726-734, 1970.

Peterson, J.E. Post-exposure relationship of carbon monoxide in blood and expired air. Arch. Environ. Health 21, 172-173, 1970.

Peterson, J.E. et R.D. Stewart. Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men. Arch. Environ. Health 21, 165-171, 1970.

Peterson, J.E. et R.D. Stewart. Human absorption of carbon monoxide from high concentrations in air. Amer. Industr. Hyg. Assoc. J. 31, 293-297, 1972.

Petri, H. Die chronische kohlenoxydvergiftung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1953.

Petrov, P. Chronic CO intoxication in workers engaged in loading and disloading processes (en bulgare). Transporti Medicenski Vesti 4, 24-27, 1968.

Phair, J.J. et T. Sterling. Epidemiological methods and community air pollution. Arch. Environ. Health 3, 267-275, 1961.

Pierce, J.O. et R.J. Collins. Calibration of an infrared analyzer for continuous measurement of carbon monoxide. Amer. Industr. Hyg. Assoc. J. 32, 457-462, 1971.

Pirnay, F., J. Dujardin, R. Deroanne et J.M. Petit. Muscular exercise during intoxication by carbon monoxide. J. Appl. Physiol. 31, 573-575, 1971.

Pitts, G.C. et N. Pace. The effect of blood carboxyhemoglobin concentration on hypoxia tolerance. Amer. J. Physiol. 148, 139-151, 1947.

Plomp, R. Rate of decay of auditory sensation. J. Acoust. Soc. Amer. 36, 277-282, 1964.

Polis, R.D., L.B. Berger et H.H. Schrenk. Colorimetric determination of low concentration of CO by use of a Pd Cl_2-phosphomolybdic acid-acetone reagent. U.S. Bur. Mines, Report of Investigations 3785, pp. 13, 1944.

Porter, K. et D.H. Volman. Flame ionization detection of carbon monoxide for gas chromatographic analysis. Anal. Chem. 34, 748-749, 1962.

Preziosi, T.J., R. Lindenberg, D. Leog et M. Christensen. An experimental investigation in animals of the functional and morphologic effects of single and repeated exposures to high and low concentrations of carbon monoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 369-384, 1970.

Radford, E.P. et E. Kresin. Red cell diphosphoglycerate after exposure to carbon monoxide. Fed. Proc. 32, 350 (Abstr.), 1973.

Radford, E. et M. Levine. Occupational exposure to carbon monoxide in Baltimore firefighters. J. Occup. Med. 76, 628-632, 1976.

Radford, E.P. et F.L. Rodkey. Methods for measurement of carbon monoxide. In: Effects of carbon monoxide on man's health in his home environment. Éd: DuBois, A.B. (président). Bureau of Community Environmental Management, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1973.

Ramsey, J.M. Concentrations of carbon monoxide at traffic intersections in Dayton, Ohio. Arch. Environ. Health 13, 44-46, 1966.

Ramsey, J.M. Carboxyhemoglobinemia in parking garage employees. Arch. Environ. Health 15, 580-583, 1967.

Ramsey, J.M. Oxygen reduction and reaction time in hypoxic and normal drivers. Arch. Environ. Health 20, 597-601, 1970.

Ramsey, J.M. Carbon monoxide, tissue hypoxia and sensory psychomotor response in hypoxemia. Clin. Sci. 42, 619-625, 1972.

Ramsey, J.M. Effects of single exposures of carbon monoxide on sensory and psychomotor response. Amer. Industr. Hyg. Assoc. J. 34, 212-216, 1973.

Ratney, R.S., D.H. Wegman et H.B. Elkins. In vivo conversion of methylene chloride to carbon monoxide. Arch. Environ. Health 28, 223-226, 1974.

Raven, P.B., B.L. Drinkwater, R.O. Ruhling, N. Bolduan, S. Taguchi, J. Gliner et S.M. Horvath. Effect of carbon monoxide and peroxyacetyl nitrate on man's maximal aerobic capacity. J. Appl. Physiol. 36, 288-293, 1974.

Ray, A.M. et T.H. Rockwell. An exploratory study of automobile driving performance under the influence of low levels of carboxyhemoglobin. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 396-407, 1970.

Rice, E.W. Improved photometric determination of carbon monoxide by means of palladious chloride. Arch. Industr. Hyg. Occup. Med. 6, 487-490, 1952.

Ringold A., J.R. Goldsmith, H.L. Helwig, R. Finn et F. Schiette. Estimating recent carbon monoxide exposure. A rapid method. Arch. Environ. Health 5, 308-318, 1962.

Rispler, X. and C. Gilbert. Rapport sur l'enquête sur le monoxyde de carbone, Aéroport international de Toronto, Division de l'hygiène du travail, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa, 15-20 juillet 1970.

Robbins, R.C., K.M. Borg et E. Robinson. Carbon monoxide in the atmosphere. J.A.P.C.A. 18, 106-110, 1968.

Robinson, E. et R.C. Robbins. Atmospheric background concentrations of carbon monoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 89-95, 1970.

Robinson, J.C. et W.F. Forbes. The role of carbon monoxide in cigarette smoking. I. Carbon monoxide yield from cigarettes. Arch. Environ. Health 30, 425-434, 1975.

Rockwell, T.H. et A.M. Ray. Subacute carbon monoxide poisoning and driving performance: A selected review of the literature and discussion. A report to the National Safety Council, Chicago, Ill., 1967.

Rockwell, T.J. et F.W. Weir. The interactive effects of carbon monoxide and alcohol on driving skills. Ohio State University Research Foundation. RF Project 332, pp. 1-112, 1975.

Rode, A. Acute and chronic effects of smoking on fitness. Thèse de maîtrise, School of Hygiene, University of Toronto, 1970.

Rode, A. et R.J. Shephard. Smoking wihtdrawal and changes of cardiorespiratory fitness. Amer. Rev. Resp. Dis. 104, 933-935, 1971.

Rode, A. et R.J. Shephard. Pulmonary function of Canadian Eskimos. Scand. J. Resp. Dis. 54, 191-205, 1973.

Rode, A., R. Ross, et R.J. Shephard. Personality and changes in the cardiorespiratory fitness of participants in a smoking withdrawal program. Arch. Environ. Healht 24, 27-36, 1972.

Rodgers, S.J. Analysis of noncoal mine atmospheres: toxic fumes from explosives. U.S. Bureau of Mines, Dept. of Commerce PB 262-510, 5 mai 1976.

Rodkey, F.L. The measurement of carbon monoxide in biological fluids. pp. 278-285. In: Laboratory Diagnosis of Diseases Caused by Toxic Agents. Éd: Sunderman, F.W. and F.W. Sunderman Jr. W.H. Green Inc., St. Louis, Missouri, 1970.

Rodkey, F.L., J.D. O'Neal et H.A. Collison. Oxygen and carbon monoxide equilibria of human adult hemoglobin at atmospheric and elevated pressure. Blood 33, 57-65, 1969.

Rodkey, F.L., J.D. O'Neal, H.A. Collison et D.E. Uddin. Relative affinity of Hemoglobin S and Hemoglobin A for carbon monoxide and oxygen. Clin. Chem. 20, 83-84, 1974.

Rodkey, F.L., L.W. Raymond, H.A. Collison et J.D. O'Deal. Changes in blood carboxyhemoglobin during simulated saturation diving to 50 ATA. Undersea Biomed. Res. 1, 197-201, 1974.

Rondia, D. Abaissement de l'activité de la benzopyrène - hydroxylase hépatique in vivo après l'inhalation d'oxyde de carbone. C.R. Acad. Sci. (Paris) 271, 617, 1970.

Root, W.S. Carbon monoxide. pp. 1087-1098. In: Handbook of Physiology. Section 3. Respiration. Éd: W.O. Fenn and H. Rahn. Washington, D.C: American Physiol. Soc., 1965.

Rose, A.H. et R. Smith. A direct measurement technique for automobile exhaust. Arch. Environ. Health 5, 609-615, 1962.

Rose, A.H., R. Smith, W.F. McMichael et R.E. Kruse. Comparison of auto exhaust emissions in two major cities. J.A.P.C.A. 15, 362-366, 1965.

Rossi-Fanelli, A. et E. Antonini. Studies on the oxygen and carbon monoxide equilibria on human myoglobin. Arch. Biochem. 77, 478-492, 1958.

Roughton, F.J.W. Transport of oxygen and carbon dioxide. pp. 767-825. In: Handbook of Physiology. Section 3, Respiration I. Éd: W.O. Fenn and H. Rahn. American Physiological Society, Washington, D.C., 1964.

Roughton, F.J.W. The equilibrium of carbon monoxide with human hemoglobin in whole blood. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 177-188, 1970.

Roughton, F.J.W. et R.C. Darling. The effect of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. Amer. J. Physiol. 141, 17-31, 1944.

Roughton, F.J.W. et W.S. Root. The fate of CO in the body during recovery from mild carbon monoxide poisoning in man. Amer. J. Physiol. 145, 239-252, 1945.

Rummo, N. et K. Sarlanis. The effect of carbon monoxide on several measures of vigilance in a simulated driving task. J. Safety Res. 6, 126-130, 1974.

Russell, M.A.H., P.V. Cole et E. Brown. Absorption by nonsmokers of carbon monoxide from room air polluted by tobacco smoke. Lancet (i), 576-579, 1973.

Russell, M.A.H., C. Wilson, P.V. Cole, M. Idle et C. Feyerabend. Comparison of increases in carboxyhaemoglobin after smoking "extra mild" and "non-mild" cigarettes. Lancet (ii), 687-690, 1973a.

Russell, M.A.H., C. Wilson, U.A. Patel, P.V. Cole et C. Feyerabend. Comparison of effect on tobacco consumption and carbon monoxide absorption of changing to high and low nicotine cigarettes. Brit. Med. J. (iv), 512-516, 1973b.

Ryazanov, V.A. Sensory physiology as a basis for air quality standards. Arch. Environ. Health 5, 480-494, 1962.

Sairo, O. et A. El-Attar. Effect of carbon monoxide on the whole blood fibrinolytic activity. Industr. Med. Surg. 37, 774-777, 1968.

Sammons, J.H. et R.L. Coleman. Fire fighters' occupational exposure to carbon monoxide. J. Occup. Med. 16, 543-546, 1974.

Santiago, T.V. et N.H. Edelman. Mechanism of the ventilatory response to carbon monoxide. J. Clin. Invest. 57, 977-986, 1976.

Sayers, R.R. et S.J. Davenport. Review of carbon monoxide poisoning: 1936. Publ. Health Bull. 195, 1937.

Sayers, R.R., W.P. Yout, E. Levy et W.B. Fulton. Effect of repeated daily exposure of several hours to small amounts of automobile exhaust gas. Publ. Health Bull. 186, 1929.

Schaplowsky, A.F., F.B. Oglesbay, J.H. Morrison, R.E. Gallagher et W. Berman. Carbon monoxide contamination of the living environment. J. Environ. Health 36, 569-573, 1974.

Scholander, P.F. et F.J.W. Roughton. A simple micro-gasometric method of estimating carbon monoxide in blood. J. Industr. Hyg. Toxicol. 24, 218-221, 1942.

Scholander, P.F. et F.J.W. Roughton. Micro-gasometric estimation of the blood gases. II. Carbon monoxide. J. Biol. Chem. 148, 551-563, 1943.

Schulte, J.H. Effects of mild carbon monoxide intoxication. Arch. Environ. Health 7, 524-530, 1963.

Schulte, J.H. Sealed environment in relation to health and disease. Arch. Environ. Health 8, 438-452, 1964.

Sebben, J., P. Pimm et R.J. Shephard. Cigarette smoke in enclosed public facilities. Arch. Environ. Health 32, 53-58, 1977.

Seiler, W. Anthropogenic and natural sources of CO and H_2. Paper presented at 85th National Meeting of American Institute of Chemical Engineers, Philadelphie, Pennsylvanie, 1978.

Seiler, W. et C. Junge. Carbon monoxide in the atmosphere. J. Geophys. Res. 75, 2217-2226, 1970.

Sendroy, J. et S.H. Liu. Gasometric determination of oxygen and carbon monoxide in blood. J. Biol. Chem. 89, 133-152, 1930.

Seppänen, A. Physical work capacity in relation to carbon monoxide inhalation and tobacco smoking. Ann. Clin. Res. 9, 269-274, 1977.

Shephard, R.J. Breath-holding measurement of carbon monoxide diffusion capacity. Comparison of a field test with steady-state and other methods of measurement. J. Physiol. 141, 408-419, 1958.

Shephard, R.J. Human endurance and the heart at altitude. J. Sports Med. Phys. Fitness 10, 72-83, 1970.

Shephard, R.J. The influence of small doses of carbon monoxide upon heart rate. Respiration 29, 516-521, 1972.

Shephard, R.J. Objectives of human air pollution studies. pp. 150-153. In: Proceedings of 1st Canadian Conference on Research in Air Pollution. Ed: Shephard, R.J., D. Pengelly and F. Silverman. Gravenhurst, Ontario, juin 1974. York-Toronto Lung Association, Toronto, Ontario.

Shephard, R.J. Endurance Fitness, 2^{e} éd., University of Toronto Press, Toronto, 1977.

Shephard, R.J., J.E. Turner, G.C.R. Carey et J.J. Phair. Correlation of pulmonary function and domestic micro-environment. J. Appl. Physiol. 15, 70-76, 1960.

Shepherd, M. Rapid determination of small amounts of carbon monoxide. Anal. Chem. 19, 77-81, 1947.

Shepherd, M., S. Schuhmann et M.V. Kilday. Determination of carbon monoxide in air pollution studies. Anal. Chem. 27, 380-383, 1955.

Shields, C.E. Elevated carbon monoxide levels from smoking in blood donors. Transfusion 11, 89-93, 1971.

Shillito, F.H., C.K. Drinker et T.J. Shaugnessy. The problem of nervous and mental sequelae in carbon monoxide poisoning. J. Amer. Med. Assoc. 106, 669-674, 1936.

Shul'ga, T. New data for the hygienic evaluation of carbon monoxide in atmospheric air. U.S.S.R. Literature on Air Pollution and Related Occupational Diseases. Vol. 9. pp. 73-81. Éd: B.S. Levine. Washington, D.C.: Dept. of Commerce, 1961.

Shy, C.M. Human health consequences of nitrogen dioxide. In: Proceedings of the Conference on Health Effects of Air Pollutants. pp. 363-405, serial 93-15. Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1973.

Siegel, S.M., G. Renwick et L.A. Rosen. Formation of carbon monoxide during seed germination and seedling growth. Science 137, 683-684, 1962.

Sievers, R.F., T.I. Edwards, A.L. Murray et H.H. Schrenk. Effect of exposure to known concentrations of carbon monoxide: A study of traffic officers stationed at the Holland Tunnel for 13 years. J. Amer. Med. Assoc. 118, 585-588, 1942.

Siggaard-Andersen, J., F.B. Petersen, J.I. Hansen et K. Mellemgaard. Plasma volume and vascular permeability during hypoxia and carbon monoxide exposure. Scand. J. Clinc. Lab. Invest. 22, Suppl. 103, 39-48, 1968.

Silk, S.J. The threshold limit value for carbon monoxide. Ann. Occup. Hyg. 18, 29-35, 1975.

Silverman, L. et G.R. Gardner. Potassium pallado-sulfite method for carbon monoxide detection. Amer. Industr. Hyg. Assoc. J. 26, 97-105, 1965.

Sjöstrand, T. A method for the determination of carboxyhemoglobin concentrations by analysis of alveolar air. Acta Physiol. Scand. 16, 201-210, 1948a.

Sjöstrand, T. A method for the determination of the total hemoglobin content of the body. Acta Physiol. Scand. 16, 211-231, 1948b.

Sjöstrand, T. Endogenous formation of carbon monoxide in man under normal and pathological conditions. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1, 201-214, 1949.

Sjöstrand, T. Endogenous formation of carbon monoxide: the CO concentration in the inspired and expired air of hospital patients. Acta Physiol. Scand. 22, 137-141, 1951.

Sjöstrand, T. The formation of carbon monoxide by the decomposition of haemoglobin in vivo. Acta Physiol. Scand. 26, 338-344, 1952a.

Sjöstrand, T. The formation of carbon monoxide by in vitro decomposition of haemoglobin in bile pigments. Acta Physiol. Scand. 26, 328-333, 1952b.

Sjöstrand, T. The formation of carbon monoxide in the living organism - a factor to be considered in space flight. Reprinted from Proceedings of Second International Symposium on Man in Space, Paris, 1965.

Small, K.A., E.P. Radford,, J.M. Frazier, F.L. Rodkey et H.A. Collison. A rapid method for simultaneous measurement of carboxy- and methemoglobin in blood. J. Appl. Physiol. 31, 154-160, 1971.

Smith, J.S. et S. Brandon. Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at three-year follow-up. Brit. Med. J. (i), 318-321, 1973.

Smith, E., E. McMillan et L. Mack. Factors influencing the lethal action of illuminating gas. J. Industr. Hyg. 17, 18-20, 1935.

Smith, R.N., J. Swineheart et D.G. Lesnini. Chromatographic analysis of gas mixtures containing nitrogen, nitrous oxide, nitric oxide, carbon monoxide and carbon dioxide. Anal. Chem. 30, 1217-1218, 1958.

Sofoluwe, G. Smoke pollution in dwellings of infants with bronchopneumonia. Arch. Environ. Health 16, 670-672, 1968.

Sollberger, A. Biological measurements in time, with particular reference to synchronization mechanisms. Ann. N.Y. Acad. Sci. 138, 561-599, 1967.

Sprout, W.L., W.E. Neeld et W.W. Woessner. Management of chemical cyanosis to oxygen saturation readings. Arch. Environ. Health 30, 302-306, 1975.

Steinfeld, J.L. The Health Consequences of Smoking. A report of the Surgeon General, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1972.

Stender, S., P. Åstrup et K. Kjeldsen. The effect of carbon monoxide on cholesterol in the aortic wall of rabbits. Atherosclerosis 28, 357-367, 1977.

Stern, A.C. Basis for criteria and standards. J.A.P.C.A. 15, 281-283, 1965.

Stevens, C.M., L. Krout, D. Walling, A. Venters, A. Engelkemeir et L.E. Ross. The isotopic composition of atmospheric carbon monoxide. Earth Planet. Sci. Letter 16, 147-165, 1972.

Stewart, C.P. et A. Stolman. Toxicology. Mechanisms and Analytical Methods. Vol. II. Academic Press, New York, 1961.

Stewart, R.D., J.E. Peterson, E.D. Baretta, R.T. Bachand, M.J. Hosko et A.A. Herrmann. Experimental human exposure to carbon monoxide. Arch. Environ. Health 21, 154-164, 1970.

Stewart, R.D., T.N. Fisher, M.J. Hosko, J.E. Peterson, E.D. Baretta et H.C. Dodd. Experimental human exposure to methylene chloride. Arch. Environ. Health 25, 342-348, 1972a.

Stewart, R.D., T.N. Fisher, M.J. Hosko, J.E. Peterson, E.D. Baretta et H.C. Dodd. Carboxyhemoglobin elevation after exposure to dichloromethane. Science 176, 295-296, 1972b.

Stewart, R.D., P.E. Newton, M.J. Hosko et J.E. Peterson. Effect of carbon monoxide on time perception. Arch. Environ. Health 27, 155-160, 1973.

Stewart, R.D., E.D. Baretta, L.R. Platte, E.B. Stewart, H.C. Dodd, K.K. Donohoo, S.A. Graff, J.H. Kalbfleisch, C.L. Hake, B.V. Yserloo, A.A. Rimm et P.E. Newton. "Normal" carboxyhemoglobin levels of blood donors in the United States. Report ENVIR-MED-MCW CRC-COHb-73-1. Medical College of Wisconsin, 1973a.

Stewart, R.D., J.E. Peterson, T.N. Fisher, M.J. Hosko, E.D. Baretta, H.C. Dodd et A.A. Herrmann. Experimental human exposure to high concentrations of carbon monoxide. Arch. Environ. Health 26, 1-7, 1973b.

Stewart, R.D., E.D. Baretta, L.R. Platte, E.B. Stewart, J.H. Kalbfleisch, B. Van Yserloo et A.A. Rimm. Carboxyhemoglobin levels in American blood donors. J. Amer. Med. Assoc. 229, 1187-1195, 1974.

Stewart, R.D., et al., Exposure of humans to carbon monoxide combined with ingestion of ethyl alcohol and the comparison of human performance when exposed for varying periods of time to carbon monoxide. Report from Medical College of Wisconsin to Coordinating Research Council and Environmental Protection Agency on Contract CRC-APRAC. Project CAPM-3-68. pp. 1-39, 1974.

Strange, J.P., K.E. Ball et D.O. Barnes. Continuous parts per billion recorder for air contaminants. J.A.P.C.A. 10, 423-426, 1960.

Stupfel, M. et G. Bouley. Physiological and biochemical effects on rats and mice exposed to small concentrations of carbon monoxide for long periods of time. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174, 342-368, 1970.

Sweet, A.H., B.J. Steigerwald et J.H. Ludwig. The need for a pollution-free vehicle. J.A.P.C.A. 18, 111-113, 1968.

Swinnerton, J.W., V.J. Linnenbom et R.A. Lamontagne. The Ocean: A natural source of carbon monoxide. Science 167, 984-986, 1970.

Syvertsen, G.R. et G.A. Harris. Erythropoietin production in dogs exposed to high altitude and carbon monoxide. Amer. J. Physiol. 225, 293-299, 1973.

Szulcewski, D.H. et T. Higuchi. Gas chromatographic separation of some permanent gases on silica gel at reduced temperatures. Anal. Chem. 29, 1541-1543, 1957.

Tanaka, M. Studies on the etiological mechanism of fetal developmental disorders caused by maternal smoking during pregnancy. J. Jap. Obstetr. Gynecol. 17, 1107-1114. English translation in J. Obstetr. Gynecol. Soc. 14, 45, 1967.

Teague, M.C. The determination of carbon monoxide in air contaminated with motor exhaust gas. J. Industr. Eng. Chem. 12, 964-968, 1920.

Theodore, J. Angina pectoris and carbon monoxide. (Letter). Ann. Int. Med. 78, 455, 1973.

Theodore, J., R.D. O'Donnell et K.C. Back. Toxicological evaluation of carbon monoxide in humans and other mammalian species. J. Occup. Med. 13, 242-255, 1971.

Thomsen, H.K. Carbon monoxide induced atherosclerosis in primates. Atherosclerosis 20, 233-240, 1974.

Thomsen, H.K. et K. Kjeldsen. Threshold limit for carbon monoxide-induced myocardial damage. An electron microscopic study in rabbits. Arch. Environ. Health 29, 73-78, 1974.

Tiao, G.C., G.E.P. Box et W.J. Hamming. A statistical analysis of the Los Angeles ambient carbon monoxide data 1955-1972. J.A.P.C.A. 25, 1129-1136, 1975.

Tillmanns, H., I.S.M. Sarma, K. Seeler et al. Lipid metabolism in perfused human coronary arteries and saphenous veins. pp. 118-125. In: Schettler, G. and A. Weizel (Eds). Atherosclerosis (Vol. 3). Springer Verlag, New York, 1975.

Tobias, C.A., J.H. Lawrence, F.J.W. Roughton, W.S. Root et M.I. Gregersen. The elimination of carbon monoxide from the human body with reference to the possible conversion of CO to CO_2. Amer. J. Physiol. 143, 253-263, 1945.

Traystman, R.J. et R.S. Fitzgerald. Cerebral circulatory responses to hypoxic hypoxia and carbon monoxide hypoxia in carotid baroreceptor and chemoreceptor denervated dogs. Acta Neurol. Scand. 56, Suppl. 64, 294-295, 1977.

Tumasonis, C.F. et F.D. Baker. Influence of carbon monoxide upon some respiratory enzymes of the chick embryo. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 8, 113-119, 1972.

Twiss, S.B., D.M. Teague, J.W. Bozek et M.V. Sink. Application of infra-red spectroscopy to exhaust gas analysis. J.A.P.C.A. 5, 75-83, 1955.

Ury, H.K., N.M. Perkins et J.R. Goldsmith. Motor vehicle accidents and vehicular pollution in Los Angeles. Arch. Environ. Health 25, 314-322, 1972.

U.S. Environmental Protection Agency. National primary and secondary ambient air quality standards. Federal Register 36(84), 8186-8201, 1971.

U.S. Environmental Protection Agency. Implementation plans. Federal Register 36(158): 15486-15506. 14 août 1971.

U.S. Environmental Protection Agency. Ambient air monitoring reference and equivalent methods. Federal Register 40, 7042-7070, 1975.

U.S. Environmental Protection Agency. National Air Quality, Monitoring and Emissions Trend Report, 1977. EPA-450/2-78-52. Décembre 1978.

Van Slyke, D.D. et J.M. Neill. Determination of bases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. J. Biol. Chem. 61, 523-584, 1924.

Vernot, E.H., W.F. MacKenzie, J.D. MacEwen, P.N. Montelcone, M.E. George, P.M. Chikos, K.C. Back, A.A. Thomas et C.C. Hawn. Hematological effects of long-term continuous animal exposure to carbon monoxide. U.S. Aerospace Medical Research Laboratory Report AMRL-TR-70-102, Paper No. 1, 1970.

Virtamo, M. et A. Tossaveinen. Carbon monoxide in foundry air. Scand. J. Work, Environ. Health, Suppl. 1, 37-41, 1976.

Vogel, J.A. et M.A. Gleser. Effect of carbon monoxide on oxygen transport during exercise. J. Appl. Physiol. 32, 234-239, 1972.

Vogel, J.A., M.A. Gleser, R.C. Wheeler et B.K. Whitten. Carbon monoxide and physical work capacity. Arch. Environ. Health 24, 198-203, 1972.

Vollmer, E.P., B.G. King, J.E. Birren et M.B. Fischer. The effects of CO on three types of performance; at simulated altitudes of 10 000 and 15 000 feet. J. Exp. Psychol. 36, 244-251, 1946.

Wagner, J.A., S.M. Horvath et J.E. Dahms. Carbon monoxide elimination. Resp. Physiol. 23, 41-47, 1975.

Wahl, F. Ueber den Gehalt des Tabakrauches an Kohlenoxyd. Pfluegers Archiv. 88, 262-285, 1899.

Wald, G. et D.W. Allen. Equilibrium between cytochrome oxidase and carbon monoxide. J. Gen. Physiol. 40, 593-609, 1967.

Wald, N. et P.G. Smith. Carbon monoxide and smoking. Lancet (i), 750, 1974.

Wald, N., S. Howard, P.G. Smith et K. Kjeldsen. Association between atherosclerotic diseases and carboxyhaemoglobin levels in tobacco smokers. Brit. Med. J. (i), 761-765, 1973.

Wanstrup, J., K. Kjeldsen et P. Åstrup. Accleleration of spontaneous changes in rabbit aorta by a prolonged, moderate, carbon monoxide exposure. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 75, 353-362, 1969.

Warwick, K.M. et H.J. Eysenck. The effects of smoking on the CFF threshold. Life Sciences 2, 219-223, 1963.

Weber, A., C. Jeremini et E. Grandjean. Effects of low carbon monoxide concentrations on flicker fusion frequency and on subjective feelings. Int. Arch. Occup. Environ. Health 36, 87-103, 1975.

Webster, W.S., T.B. Clarkson et H.B. Lofland. Carbon monoxide-aggravated atherosclerosis in the squirrel monkey. Exp. Mol. Pathol. 13, 36-50, 1968.

Weinstock, B. Carbon monoxide: Residence time in the atmosphere. Science 166, 224-225, 1969.

Weinstock, B. et T.Y. Chang. The global balance of carbon monoxide. Tellus 26, 108-115, 1974.

Weinstock, B. et H. Niki. Carbon monoxide balance in nature. Science 176, 290-292, 1972.

Weir, F.W., M.M. Mehta, D.F. Johnson, D.M. Anglen, T.H. Rockwell, D.A. Attwood, G.D. Herrin et R.R. Safford. An investigation of the effects of carbon monoxide on humans in the driving task. Ohio State University Research Foundation, janvier 1973.

Weiser, P.C., C.G. Morrill, D.W. Dickey, T.L. Kurt et G.J.A. Cropp. Effect of low-level carbon monoxide exposure on the adaptation of healthy young men to aerobic work at an altitude of 1610 m. In: Environmental Stress: Individual Human Adaptations. Éd: L.J. Folinsbee, J.A. Wagner, J.F. Borgia, B.L. Drinkwater, J.A. Gliner and J.F. Bedi. New York: Academic Press, 1979.

Weiss, H.R. et J.A. Cohen. Effects of low levels of carbon monoxide on rat brain and muscle tissue PO_2. Environ. Physiol. Biochem. 4, 31-39, 1974.

Wennesland, R. A new method for the determination of carbon monoxide in blood. Acta Physiol. Scand. 1, 49-70, 1940.

Whalen, W.J. Intracellular PO_2 in heart and skeletal muscle. Physiologist 14, 69, 1971.

Whitehead, T.P. et S. Worthington. The determination of carboxyhaemoglobin. Clin. Chim. Acta 6, 356-359, 1961.

Wilkins, E.T. Some measurements of carbon monoxide in the air of London. J. Roy. Soc. Health 76, 677-684, 1956.

Wilks, S.S. Carbon monoxide in green plants. Science 129, 964-966, 1959.

Wilks, S.S. Toxic photo-oxidation products in closed environments. Aerospace Med. 34, 838-841, 1963.

Wilks, S.S., J.F. Tomashefski et R.T. Clark. Physiological effects of chronic exposure to carbon monoxide. J. Appl. Physiol. 14, 305-310, 1959.

Wilson, D.F., J.W. Swinnerton et R.A. Lamontagne. Production of carbon monoxide and gaseous hydrocarbons in seawater: Relation to dissolved organic carbon. Science 168, 1577-1579, 1970.

Wilson, E.D., I. Gates, H.R. Owen et W.T. Dawson. Street risk of carbon monoxide poisoning. J. Amer. Med. Assoc. 87, 319-320, 1926.

Winneke, G. Behavioral effects of methylene chloride and carbon monoxide as assessed by sensory and psychomotor performance. pp. 130-144. In: Behavioural Toxicology: Early Detection of Occupational Hazards. Éd. C. Xintaras, B. Johnson and I. deGroot. Washington, D.C. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare Publication 74-126, 1974.

Winneke, G., G.G. Fodor et H.W. Schlipkoter. Effects of low level carbon monoxide exposure and monotony on vigilance and vertex-evoked potentials. Fourth International Congress on Event Related Slow Potentials of the Brain. Hendersonville, N.C., 4-11 avril 1976. Cité par Environment Criteria and Assessment Office (1979).

Winthrop, S.O. Long-range goals for the control of automobile pollution. Paper TA 4. In: Proceedings of the International Conference on Automobile Pollution, Toronto, Canada, 26-28 juin 1972.

Wright, G.R. Adaptive control in vigilance. M.Sc. Thèse de maîtrise, Department of Industrial Engineering, University of Toronto, 1971.

Wright, G.R. Effects of carbon monoxide on human performance. Thèse de doctorat, University of Toronto, 1976.

Wright, G.R., L. Polk et R.J. Shephard. Carbon monoxide in dwellings. U.S. Federal Committee. Bureau of Community Environment Management - Report on domestic standards of CO exposure, 1974.

Wright, G.R. et R.J. Shephard. A note on blood carboxyhemoglobin levels in police officers. Can. J. Public Health 69(5), 393-398, 1978.

Wright, G.R. et R.J. Shephard. Brake reaction time - effects of age, sex and carbon monoxide. Arch. Environ. Health 33(3), 141-150, 1978.

Wright, G.R. et R.J. Shephard. Carbon monoxide exposure and auditory duration discrimination. Arch. Environ. Health 33(5), 226-235, 1978.

Wright, G.R., P. Randell et R.J. Shephard. Carbon monoxide and driving skills. Arch. Environ. Health 27, 349-354, 1973.

Wright, G.R., J. Baum, F. Cogan et R.J. Shephard. Smoking and carboxyhemoglobin levels. Lancet (i) 635, 1974.

Wright, G.R., S. Jewczyk, J. Onrot, P. Tomlinson et R.J. Shephard. Carbon monoxide in the urban atmosphere: Hazards to the pedestrian and the street-worker. Arch. Environ. Health 30, 123-129, 1975.

Wyburn, C.M., R.W. Pickford et R.J. Hirst. Human senses and perception. University of Toronto Press, 1964.

Wynder, E.L. et D. Hoffmann. Tobacco and Tobacco Smoke. Studies in Experimental Carcinogenesis. Academic Press, New York, 1967.

Xintaras, C., B.L. Johnson, C.E. Ulrich, R.E. Terrill et M.F. Sobecki. Application of the evoked response technique in air pollution toxicology. Toxicol. Appl. Pharm. 8, 77-87, 1966.

Yabroff, I., E. Myers, V. Fend, N. David, M. Robertson, R. Wright et R. Braun. The role of atmospheric carbon monoxide in vehicle accidents. pp. 1-92. Standard Research Institute - Report on Contract CRC-APRAC Project CAPM-12-69, 1974.

Yamate, N. et A. Inone. Continuous analyzer for carbon monoxide in ambient air by electrochemical technique. Kogai to Taisaku 9, 292-296, 1973.

Yocom, J.E., W.A. Cote et W.L. Clink. Indoor/outdoor air quality relationships. J.A.P.C.A. 21, 251-259, 1971.

Young, S.H. et H.L. Stone. Effect of a reduction in arterial oxygen content. (Carbon monoxide) on coronary flow. Aviat. Space Environ. Med. 47, 142-146, 1976.

Zebro, T., R.J. Littleton et E.A. Wright. Adaptation of mice to carbon monoxide and the effect of splenectomy. Virchows Arch. A. 371, 35-51, 1976.

Zikria, B.A., T.R. Weston, M. Chodoff et J.M. Ferrer. Smoke and carbon monoxide poisoning in fire victims. J. Trauma 12, 641-645, 1972.

Zorn, H. The partial oxygen pressure in the brain and liver at subtoxic concentrations of carbon monoxide. Staub-Reinhalt Luft 32, 24-29, 1972.